BULLETINS DE LA SOCIÉTÉ

DE

PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES
DE L'OUEST AFRICAIN ET DE MADAGASCAR

SÉANCE DU 8 JUILLET 1936

CORRESPONDANCE

MM. René MARTIN et P. MOLLARET, élus Membres Titulaires de la Société, adressent leurs remerciements à M. le Président.

PRÉSENTATION D'OUVRAGE

M. ROUBAUD. — J'ai l'honneur de déposer la *Monographie n° IV*, parue dans la collection spéciale de la Société de Pathologie Exotique. Cet ouvrage, de 434 pages, dont la publication, comme la précédente, a été assurée par les Instituts Pasteur d'Indochine, est consacré aux recherches de C. TOUMANOFF sur l'Anophélisme en Extrême-Orient.

L'importance de cette contribution faunistique et biologique à l'étude des vecteurs possibles du paludisme dans les collectivités extrême-orientales apparaîtra facilement à la lecture des différents

chapitres qui font connaître le peuplement anophélien du Tonkin, de la Cochinchine et des régions limitrophes. Plus de 15 espèces ou variétés d'anophèles y sont étudiées par sites physiographiques ou régions géographiques, par gîtes larvaires ou refuges naturels, et comparées à celles des autres pays de l'Extrême-Orient.

Mais, ce n'est pas seulement par l'ampleur de la documentation systématique ou statistique que ce travail se recommande à l'attention. Il nous fait aussi, pour la première fois, pénétrer dans le détail des particularités biologiques les plus importantes à connaître au point de vue de la transmission palustre, c'est-à-dire les habitudes trophiques ou alimentaires des anophèles locaux. L'analyse effectuée par la méthode des précipitines du contenu stomacal des anophèles d'espèces diverses a été poursuivie sur un pied très vaste, tant pour nos espèces anophéliennes de l'Indochine que pour celles de certaines parties de la Chine, où C. Toumanoff a étendu sa prospection. Elle a fait ressortir de grandes différences entre les espèces anophéliennes locales, au point de vue des habitudes alimentaires. Certaines, et même le plus grand nombre, manifestent une orientation zoophile étroite, qui rend leur rôle pratiquement nul dans la transmission palustre. Sur l'ensemble des espèces étudiées, trois ou quatre seulement témoignent de rapports alimentaires plus habituels avec l'homme. Cette orientation anthropophile cadre avec les observations qui permettent de les déceler comme vecteurs graves. Le plus anthropophile de ces anophèles, l'*A. minimus*, est aussi le vecteur majeur du paludisme local.

Ces importantes recherches qui éclairent singulièrement les problèmes relatifs à la transmission ont été complétées par des essais très encourageants de déviation, par la voie animale, de certaines espèces dangereuses. Pour la première fois, nous voyons réaliser dans nos colonies des expériences attentives sur la protection de l'homme par les animaux domestiques, sur l'influence exercée par les divers modes de stabulation des bestiaux dans l'atténuation du pouvoir nocif anophélien.

Dans l'ensemble, cette 4e *Monographie* se présente comme la suite heureuse et nécessaire de la 3e, celle de E. Borel sur les moustiques de Cochinchine et du Sud-Annan.

COMMUNICATIONS

LES PHLÉBITES DANS LA FIÈVRE BOUTONNEUSE,

Par L. PLAZY

Dans une note parue dans le *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, séance du 13 mai, page 457, D. et J. Olmer et Audier signalent la rareté de la phlébite dans la fièvre boutonneuse. Ils n'ont relevé que 2 cas personnels, l'observation de Raybaud communiquée au Congrès d'Hygiène Méditerranéenne et 2 cas signalés par Tallet de l'Isle-sur-Sorgue.

Nous avions antérieurement signalé la rareté des complications au cours de la boutonneuse puisque, dans un travail paru en 1933, dans le *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* (1) et qui a échappé aux auteurs précités, la seule complication par nous relevée était précisément un cas de phlébite du membre inférieur gauche, survenue au 17e jour de la maladie et après la chute thermique. Cette phlébite s'accompagna d'une reprise passagère de la fièvre, d'un œdème dur, douloureux, tenace qui persistait encore en partie lors du départ du malade en convalescence, soit 3 mois après le début de la phlébite.

Dans les très nombreux cas de typhus *murin* que nous eûmes l'occasion de suivre (plusieurs centaines) nous n'avons jamais constaté par contre de complications vasculaires.

L'étiologie des phlébites de la fièvre boutonneuse reste encore obscure; dans notre cas personnel, la date tardive d'apparition de la phlébite (17e jour de la maladie et en pleine apyrexie) nous porte à penser que le *Proteus* X^{19}, microbe de sortie, plus peut-être que le virus boutonneux, serait à incriminer.

SENSIBILITÉ DE LA SOURIS GRISE DAKAROISE AU VIRUS AMARIL (32 PASSAGES EN SÉRIE)

Par M. MATHIS

Après la découverte de la sensibilité du *M. rhesus* au virus amaril par A. Stokes, J. H. Bauer et N. P. Hudson (1), on a recherché la sensibilité des espèces animales les plus variées : sou-

(1) Plazy, Marcandier et Pirot, Fièvre boutonneuse dans le milieu maritime à Toulon. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, t. XXVI, no 2. 1933.

ris blanche (M. Theiler) (2), cobaye (G. Stéfanopoulo) (3), souris sauvage de Tunis (J. Laigret) (4), porc (G. Stéfanopoulo, P. Mollaret et E. Desnos) (5), hérisson (G. M. Findlay et L. P. Clarke) (6), etc.

Nous exposons dans ce travail nos recherches sur la sensibilité de la souris grise sauvage de Dakar (A. O. F.). Bien que les zoologistes considèrent cette espèce comme une variété de la souris grise cosmopolite (*Mus musculus*, sous-espèces *gentilis* et *spretus* Braut), elle nous paraît notablement différer de la souris blanche (variété albinos) utilisée dans tous les laboratoires, par une agilité remarquable et l'impossibilité où l'on paraît se trouver de la croiser avec cette dernière espèce, malgré de très nombreuses tentatives.

Dans une première série d'expériences, nous avons recherché la sensibilité de la souris grise au virus amaril entretenu sur singe et sur moustiques, virus dit « viscérotrope » ; dans une seconde série nous avons étudié l'action du virus amaril entretenu par passage dans le système nerveux central de la souris blanche, souche dite « neurotrope ».

I. — Expériences concernant le virus viscérotrope.

A notre connaissance la souche viscérotrope de virus amaril n'a jamais été inoculée à la souris grise. La souche que nous avons utilisée dans nos expériences est la souche dite Asibi, entretenue à l'Institut Pasteur de Paris et de Dakar depuis son arrivée de l'Institut colonial d'Amsterdam en janvier 1934.

Expérience n° 1 (14 février 1935). — Environ 3 cm³ de sérum desséché de singe mort de fièvre jaune le 28 janvier 1934 est dissout dans 5 cm³ d'eau physiologique. Cette suspension de virus amaril est inoculée par voie sous dure-mérienne à 8 souris blanches et 9 souris grises dakaroises. Le *M. rhesus* femelle n° 1 (2 kg. 100) reçoit dans la cavité cœlomique 2 cm³ de la même suspension. Ce singe témoin succombe 5 jours plus tard présentant les symptômes cliniques du typhus amaril : fièvre, prostration ; à la nécropsie, nous notons la présence d'un foie hypertrophié jaune chamois, des suffusions sanguines sur les parois stomacales internes ; les coupes histologiques montrent une dégénérescence graisseuse marquée et la présence d'inclusions amariles typiques (7).

Alors que les 8 souris blanches succombent le 12e jour présentant les paralysies typiques du train postérieur, les 9 souris grises résistent toutes plus d'un mois sans présenter aucun symptôme de typhus amaril.

Expérience n° 2 (19 février 1935). — Une suspension dense en eau physiologique de matière cérébrale du *M. rhesus* n° 1 (témoin de l'expérience précédente) est inoculée par voie sous dure-mérienne à 6 souris blanches et 8 souris grises dakaroises. Ces dernières résistent toutes alors que les 6 souris blanches meurent paralysées les 10e, 11e et 13e jours.

Expérience n° 3 (21 mars 1935). — Dans cette expérience identique à la précédente, nous avons inoculé 5 souris blanches et 5 Souris grises. Les 5 premières succombent, les 5 autres résistent, sans présenter le moindre trouble extérieur apparent.

II. — Expériences concernant le virus neurotrope.

La souche de virus amaril utilisée dans ces expériences est la souche dite française, isolée à Dakar en 1928, adaptée à la Souris blanche par M. Theiler en 1930. Cette souche est actuellement utilisée pour la fabrication du vaccin anti-amaril, selon la technique de Sellards-Laigret, à l'Institut Pasteur de Dakar.

Le 17 janvier 1935, une suspension en eau physiologique de matière cérébrale de souris blanche (190e passage) vérifiée stérile par ensemencement en milieu aérobie et anaérobie est inoculée par voie sous dure-mérienne : d'une part à 6 souris blanches témoins (lot 46), d'autre part à 8 souris grises (lot 47). Les souris témoins succombent dans les délais habituels présentant les paralysies typiques du train postérieur. Des 8 souris grises, 6 succombent les 6, 9, 10, 12, 13 et 15e jours, deux survivent.

Le cerveau de la première souris paralysée le 9e jour (n° 472) est prélevé stérilement et immergé en glycérine. Après un séjour de 48 heures à — 10° C., ce cerveau est broyé, mis en suspension en eau physiologique et inoculé par voie sous dure-mérienne à 6 souris grises (2e passage) et 2 souris blanches témoins.

La même technique a été utilisée au cours des 32 passages en série que nous avons effectués du 17 janvier 1935 au 3 avril 1936.

Au cours de cette série de passages, nous n'avons pas constaté la moindre augmentation dans la virulence du virus amaril, vis-à-vis de la souris grise. L'incubation de l'infection est irrégulière, beaucoup plus longue en général que celle que nous observons pour la souris blanche. Plus de la moitié des individus résistent au delà de plusieurs semaines.

Par contre les souris témoins inoculées à chaque passage sont toujours mortes dans les délais habituels ; vis-à-vis de cette espèce le virus a conservé tous ses caractères primitifs.

Les résultats obtenus mettent en évidence la régularité avec

laquelle le virus amaril passé sur souris grise agit sur la souris blanche, l'irrégularité d'apparition des paralysies chez la souris grise. Le virus amaril neurotrope tue les souris blanches dans la proportion de 98 à 100 o/o, il ne tue les souris grises que dans une proportion de 20 à 25 o/o.

Vérification de la nature amarile du virus passé en série. — Nous avons contrôlé à chaque passage la stérilité de chaque cerveau par ensemencement sur milieu aérobie et anaérobie et nous avons soumis le virus à un froid de — 10° C., immergé dans la glycérine, pour éliminer les germes banaux et les protozoaires susceptibles d'infecter la souris grise spontanément.

Au cours du 32e passage, nous avons effectué une expérience de neutralisation *in vitro* de notre virus passé en série par un sérum anti-amaril. Les 6 souris blanches inoculées avec le mélange virus + sérum anti-amaril ont survécu, les 6 souris inoculées avec le mélange virus + sérum normal ont toutes succombé dans les délais habituels.

Conclusions

Dans les conditions où nous avons opéré à Dakar, nous avons constaté les faits suivants :

1° La souris grise sauvage de Dakar est réfractaire au virus amaril viscérotrope par inoculation sous-dure-mérienne (23 souris inoculées) ; par contre elle est sensible au virus adapté à la souris blanche. Nous avons pu effectuer 32 passages en série (198 souris inoculées).

2° Après ces 32 passages, la virulence du virus amaril est demeurée la même vis-à-vis de cette espèce animale, sans que nous ayons constaté la moindre augmentation. Le pourcentage des souris grises paralysées a oscillé autour de 20 à 25 o/o.

Il résulte de nos recherches que la souris grise dakaroise est actuellement inutilisable dans les recherches sur le typhus amaril, notamment pour la recherche du pouvoir protecteur des personnes vaccinées contre la fièvre jaune ; cette espèce, quoique sensible au virus amaril, ne pourra remplacer la Souris blanche.

Institut Pasteur Dakar.

Bibliographie

1. A. Stokes, J.-H. Bauer et N.-P. Hudson. — *J. of Trop. Med.*, t. VIII, 1928, p. 103.
2. M. Theiler. — *Ann. Trop. Med. and Parasit.*, t. XXIV, 1930, p. 248.
3. G. Stéfanopoulo. — *Ann. Inst. Pasteur*, t. LII, 1934, p. 553.
4. J. Laigret. — *C. R. Acad. d. Sciences*, t. CXCV, 1933, p. 508.

5. G. M. Findlay et L. P. Clarke. — *Trans. Roy. Soc. Trop. Med.*, t. XXVIII, 1934, p. 335.
6. G. Stéfanopoulo, P. Mollaret et E. Desnos. — *Bull. Soc. Path. exot.*, t. XXVII, 1934, p. 816.
7. S. Nicolau, L. Kopciowska et M. Mathis. — *Ann. Inst. Pasteur*, t. LIII, 1934, p. 455.

ASSOCIATION EXPÉRIMENTALE DE LA PESTE BOVINE ET DE LA VACCINE

Par H. JACOTOT

L'organisme des animaux atteints de peste bovine est virulent en toutes ses parties, et certaines d'entre elles sont employées à la préparation d'extraits secs ou d'émulsions doués d'un pouvoir immunigène élevé lorsqu'on y a tué le virus pestique.

Nous nous sommes demandé si, éventuellement, la pulpe de Jenner empruntée à des animaux atteints de peste bovine ne serait pas susceptible d'être transformée en vaccin contre cette maladie. Mais il fallait savoir, tout d'abord, dans quelles conditions pouvait être réalisé le développement simultané des deux virus. Tel a été l'objet premier des expériences qui seront rapportées ici (1).

Première expérience

Une bufflesse de 2 ans reçoit 5 cm³ de sang pestique dans le tissu conjonctif sous-cutané, en même temps on lui inocule la vaccine ; pour cela on pratique des scarifications et mouchetures multiples à la face interne des cuisses et dans la région inguinale, puis on badigeonne à l'aide d'un écouvillon enduit de vaccin antivariolique glycériné.

Deux jours après la température s'élève puis la fièvre se développe traduisant l'infection pestique.

En même temps les lésions de vaccine se constituent, mais leur évolution est rapide ; les pustules sont déjà partiellement desséchées 5 jours après l'inoculation.

A ce moment la bufflesse est saignée à blanc et l'on récolte à la curette 20 g. de pulpe et de croûtes jennériennes. Croûtes et pulpe sont broyées puis émulsionnées dans de l'eau physiologique ; enfin on prépare des dilutions pour les épreuves de virulence.

a) Teneur de la lymphe jennérienne en virus pestique.

Trois veaux reçoivent en injection sous-cutanée, l'un 1 g., le deuxième 1/100e de g., le troisième 1/10.000e de g. de lymphe ; ils font tous trois une peste grave, confirmée par passages.

b) Teneur de lymphe jennérienne en virus de la vaccine.

(1) Il y a 10 ans, Belin a fait une étude complète de l'association *in vivo* du virus aphteux et du virus de la vaccine (Voir *C. R. Société de Biologie*, 1925-1926).

Deux buffles sont inoculés par scarifications à la face interne des cuisses, l'un avec la lymphe dilué au 1/25e, l'autre avec la lymphe diluée au 1/250e. Ils présentent dans les jours suivants des pustules nombreuses, aussi nombreuses chez le deuxième que chez le premier.

Deuxième expérience

Un buffle de 2 ans reçoit 2 cm³ de sang pestique par voie sous-cutanée. 24 heures après on l'inocule de vaccine par scarifications crurales et inguinales.

Il manifeste, dans les délais ordinaires, une réaction pestique violente (T = 42°)e; en outre des pustules jennériennes se forment qui, assez rapidement, se dessèchent.

Six jours après l'inoculation de peste bovine l'animal est saigné à blanc et l'on récolte les croûtes de vaccine ; on les broie finement et en prépare des émulsions.

a) Teneur du matériel jennérien en virus pestique.

Deux veaux reçoivent en injection sous-cutanée, l'un 1/1.000e, l'autre 1/10.000e de g. de croûtes ; le premier reste indemne, le deuxième contracte la peste.

b) Teneur du matériel jennérien en virus de la vaccine.

Deux lapins sont inoculés par scarifications dorsales l'un avec la dilution au 1/25e ; l'autre avec la dilution au 1/250e ; ils répondent positivement l'un et l'autre et présentent des pustules en nombres équivalents.

Troisième expérience

Un buffle de 2 ans reçoit sous la peau 5 cm³ de sang virulent. 24 heures après on l'inocule de vaccine par scarifications crurales et abdominales ; on fait usage cette fois de vaccin jennérien desséché.

La réaction pestique est forte ; les pustules jennériennes sont nombreuses mais aux deux tiers desséchées dès le 4e jour.

A ce moment l'animal est saigné à blanc ; on récolte les croûtes et la lymphe, on les broie et prépare les dilutions.

a) Teneur du matériel jennérien en virus pestique.

Trois veaux reçoivent respectivement par voie sous-cutanée, 0 g. 5, 1/100e de g. et 1/10.000e de g. de substance jennérienne ; ils font tous les trois la peste.

b) Teneur du matériel jennérien en virus de la vaccine.

Deux lapins sont inoculés par de simples piqûres faites aux lèvres et aux narines au moyen d'une aiguille ; pour l'un on emploie la dilution au 1/10e, pour l'autre la dilution au 1/100e

Deux autres lapins sont inoculés par deux scarifications de la cornée, l'un avec la dilution au 1/10e, l'autre avec la dilution au 1/100e.

Ces quatre lapins réagissent positivement et de la façon la plus précise.

Nous insistons sur ce fait : la saignée à blanc a toujours précédé la récolte de la lymphe et des croûtes jenneriennes ; le virus pestique décelé dans ce matériel était par conséquent attaché à la substance jennerienne elle-même ; d'ailleurs et cela le confirme, les

épreuves de virulence du sang ont montré chaque fois que ce liquide contenait moins d'unités pestiques que la lymphe vaccinale.

Enfin d'autres expériences d'association des deux virus chez le veau ont donné des résultats comparables.

Conclusion

Chez le buffle et chez le veau, on peut réaliser simultanément l'infection pestique et l'infection jennerienne; dans les pustules et croûtes vaccinales on peut mettre en évidence, tout à la fois, le virus de la peste bovine et le virus de la vaccine; la teneur de la pulpe jennerienne en virus de la vaccine ne paraît pas être diminuée par la coexistence des deux affections; sa teneur en virus pestique s'est montrée supérieure à celle du sang au moment de la récolte.

Institut Pasteur de Nhatrang
(*Indochine*).

SEPTICÉMIE MIXTE CAUSÉE PAR UN BACILLE *PERFRINGENS* ET UN GERME DU GENRE *PASTEURELLA*

Par A. RIVOALEN

Un officier, entré à l'hôpital de Dakar le 7 août 1935, venait d'être blessé par une panthère qui l'avait mordu profondément dans la région mastoïdienne droite avec fracture de la base de la mastoïde et effondrement du conduit auditif osseux.

Les plaies débridées et traitées, tout semblait rentrer dans l'ordre, lorsque le 22 août, c'est-à-dire 15 jours après la blessure, la température monte brusquement à 40°. Malgré un large débridement des plaies, un état infectieux grave s'installe avec accès fébriles quotidiens et violents frissons. Les recherches d'hématozoaires dans le sang restent négatives.

Une première hémoculture le 24, donne, après 24 heures en bouillon ordinaire, un trouble marqué. L'examen y montre un *Bacterium* immobile, Gram négatif, avec espace clair central, dont les caractères de culture et le pouvoir pathogène seront étudiés plus loin.

Un deuxième prélèvement de sang effectué le 3 septembre ne donne de culture qu'en anaérobie, d'un bacille ayant tous les caractères du bacille *perfringens*.

Une troisième hémoculture pratiquée le 9 septembre montre cette fois les 2 germes associés.

D'autre part, ces 2 germes sont également retrouvés en association dans la plaie mastoïdienne et dans le pus d'un abcès de la paroi abdominale incisé le 12 septembre.

Le premier germe a retenu particulièrement notre attention.

Il s'agit, nous l'avons dit, d'un bactérium (0 μ 5 à 0 μ 8) assez polymorphe, affectant la plupart du temps une forme en navette, ne prenant pas le GRAM.

Caractères de cultures :

En bouillon ordinaire, il produit en 24 heures un trouble homogène ; un voile se forme en surface au bout de quelques jours.

Sur gélose, il pousse facilement en donnant des colonies petites et grasses. Sa culture est favorisée par l'alcalinité du milieu.

Sur gélose au sang, une culture abondante se développe sans hémolyser les globules rouges.

Il cultive sur gélatine sans liquéfier le milieu.

Il ne coagule pas le lait.

En eau peptonée, la réaction de l'indol est nette.

Action sur les sucres :

Il fermente les milieux mannités, glucosés, saccharosés et est sans action sur les autres glucides.

Il fait virer légèrement le rouge neutre après 48 heures en produisant un peu de gaz dans le fond du tube.

Les milieux au plomb ne sont pas modifiés.

Enfin, fait important, on n'observe aucune culture sur le bouillon additionné de bile ou de NaCl à 4 pour 1.000.

Pouvoir pathogène expérimental.

Ce germe est très pathogène pour le lapin. L'inoculation intraveineuse ou intrapéritonéale de 1/2 cm³ de culture tue les lapins en moins de 6 heures par septicémie généralisée. Tous les organes et le sang sont bourrés de cocco-bacilles. L'inoculation sous-cutanée ne tue l'animal qu'en 30 heures.

Nous avons ensuite éprouvé le pouvoir pathogène de ce germe sur tous les animaux de laboratoire dont nous disposions :

le *singe* (*C. patas*) est tué en 18 heures par inoculation intrapéritonéale ;

chez le *cobaye*, l'injection sous-cutanée donne lieu à un abcès local. Un des animaux d'expérience est mort de suppurations multiples (pleurale notamment) ;

les *souris blanches* sont tuées en 12 heures ;

deux *chiens* inoculés l'un par voie sous-cutanée, l'autre par voie péritonéale, sont morts en 24 heures ;

les *pigeons* sont également tués en 24 heures par inoculation de ce germe dans les muscles pectoraux.

La plupart de ces animaux présentaient un épanchement de sérosité plus ou moins abondant dans la plèvre et le péricarde.

L'ensemble des caractères de cultures joints à cette virulence pour les animaux de laboratoire nous ont paru suffisants pour classer ce germe dans le groupe des *Pasteurella*. De retour à Paris, nous en avons complété l'identification dans le laboratoire de M. Dumas, à l'Institut Pasteur. En dehors de la vérification de tous les caractères déjà indiqués, ce germe s'est révélé impropre à cultiver sur l'eau de levure, caractère considéré comme essentiel par MM. Truche et Staub pour la différenciation de *Pasteurella*.

Enfin, l'identification a été confirmée par des épreuves d'immunité croisée pratiquées sur des lapins.

2 lapins (nos 9 et 10) ont reçu sous la peau à 12 jours d'intervalle 1 cm³ d'un vaccin préparé à partir de cette souche (le produit de raclage de 5 tubes de culture sur gélose est émulsionné dans 20 cm³ d'alcool-éther, laissé en contact 6 jours, puis desséché et enfin dissous dans l'eau physiologique à raison de 1 cg. par centimètre cube).

2 autres lapins (nos 11 et 12) ont reçu à 3 reprises à 12 jours d'intervalle 1 cm³ d'un vaccin formolé préparé avec le même germe (culture de 24 heures en bouillon additionnée de formol à 4 o/oo et laissée 6 jours en contact).

Ces 4 lapins ont été éprouvés 8 jours après la dernière injection avec une souche de choléra des poules très virulente, par inoculation sous-cutanée de 1 cm³ de culture de 24 heures en bouillon.

L'expérience a donné les résultats suivants :

2 lapins témoins (nos 13 et 14) sont morts respectivement en 10 et 13 heures.

Parmi les vaccinés, le lapin n° 10 est mort en 36 heures et le n° 11 en 60 heures.

Les autres ont survécu.

On peut considérer cette expérience comme concluante en raison de la haute virulence de la souche employée.

Il est manifeste qu'on s'est trouvé en présence d'une septicémie mixte due à l'association d'un anaérobie (*B. perfringens*) et d'un germe du groupe *Pasteurella* (1). Or, si le premier cause des septicémies bien connues, il est très rare de rencontrer le second en

(1) Le malade est à l'heure actuelle entièrement guéri de cette infection qui a évolué en 3 mois avec des lésions graves et une atteinte profonde de l'état général.

pathologie humaine. Les observations sont très rares : citons celles de Bouffard et de Commes (pyomyosite observée au Soudan) ; celle de M. Leger et Baury, qui dans une septicémie mortelle étudiée à Dakar ont isolé un germe rappelant une *Pasteurella* (mais ce cocco-bacille faisait fermenter tous les sucres et son pouvoir pathogène n'a été étudié que sur le rat et la souris) ; celles de Debré et d'Ortscheit.

Plus récemment, Teissier, en 1923, a trouvé dans le pus d'une pleurésie purulente mortelle un germe que l'identification, très minutieusement et très complètement poursuivie, a permis de considérer comme une *Pasteurella* authentique.

L. Rimbaud et Lisbonne ont publié en 1931, à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, l'observation d'une pleurésie purulente causée par un cocco-bacille ayant tous les caractères des *Pasteurella*, manifestant comme le nôtre une virulence extrême pour les animaux de laboratoire.

Il y a lieu de noter l'affinité de ce germe pour les séreuses, vérifiée cliniquement dans les cas de Debré et de Rimbaud et expérimentalement : la plupart de nos animaux présentaient un épanchement pleural et péricardique et un cobaye est mort de pleurésie purulente ; de même Rimbaud signale l'électivité de son germe pour les séreuses des animaux d'expérience.

Notons enfin que l'infection de notre malade s'est déclarée à la suite d'une morsure de fauve. Or on connaît la gravité habituelle de ces blessures et la fréquence des infections mortelles qu'elles entraînent.

Il serait intéressant de rechercher dans de pareils cas si une origine microbienne analogue n'est pas en cause.

Institut Pasteur de Dakar.

LE PORC PEUT-IL ÊTRE UN PORTEUR SAIN DE BACILLE DE WHITMORE

Par G. GIRARD.

Nous avons isolé à Tannaarive une souche de bacille de Whitmore dans des circonstances assez spéciales qui méritent d'être rapportées :

Dans le courant de juillet 1935, notre collègue G. Buck, chef du laboratoire vétérinaire, nous apportait le cadavre d'un cobaye qui 7 jours auparavant avait été inoculé sous la peau de la cuisse avec un fragment de ganglion sous-maxillaire prélevé sur un porc appa-

remment sain et abattu pour la boucherie. La mort rapide de ce cobaye, les lésions marquées de la rate, très hypertrophiée et granuleuse, avaient intrigué à juste titre notre collègue.

Avec J. Robic nous pensions tout d'abord à la peste, sans en être autrement surpris. Nous devons en effet nous attendre à de semblables incidents à Tananarive depuis que nous avons prouvé que des *Xenopsylla cheopis* peuvent persister infectées dans les poussières des endroits où les rats ont accès, comme les clapiers lorsque ceux-ci ne sont pas spécialement aménagés pour être à l'abri de l'incursion de ces rongeurs. Nous avons déjà publié des faits de cet ordre (1).

Mais, dans le cas particulier, un frottis de rate coloré au Gram-fuchsine, au lieu de nous révéler du bacille de Yersin en abondance comme on en trouve dans toutes les rates de cobayes morts de peste aiguë (et l'organe en avait les caractères macroscopiques classiques) ne nous montrait que de très rares germes agramiens, peu caractéristiques. S'agissait-il dès lors de pseudo-tuberculose? C'eût été le premier cas constaté sur le cobaye à Madagascar où cette affection est heureusement encore inconnue. Ajoutons enfin que les frottis ne renfermaient pas de bacille acido-résistants.

Il ne fut pas pratiqué d'hémoculture, la mort du cobaye remontant à 24 heures.

Pour savoir si nous n'avions pas à faire à une forme anormale de peste nous pratiquons un passage sur la peau rasée et excoriée de deux cobayes avec la pulpe splénique de l'animal.

Nous n'étions pas peu surpris de voir les deux cobayes ainsi préparés réagir localement par un charbon et une adénite ; ils mouraient après 6 et 8 jours et, outre les lésions locales, nous trouvions une rate volumineuse, très granuleuse, identique à celle d'où nous étions parti. Mais les frottis de rate et de ganglion ne renfermaient toujours pas de germes suspects. Un ensemencement du sang du cœur donnait après 24 heures à 26° et à 37° une culture qui troublait abondamment le bouillon et dont l'aspect suffisait d'emblée à éliminer l'hypothèse d'une culture de peste. Il s'agissait d'un bacille mobile, agramien, ne formant pas de chaînette. Nous pensions à

(1) *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1928, p. 299 et 1934, p. 962.

En outre, depuis 6 ans, nous avons à trois reprises avec J. Robic trouvé quelques cobayes pesteux dans certains de nos élevages Nous avons arrêté facilement ce début d'épizootie en détruisant les litières et débris divers des clapiers où s'abritent les puces infectantes, car la *X. cheopis*, d'après nos observations, ne reste sur le cobaye que le temps nécessaire à son repas de sang ; on n'en trouve jamais dans son pelage. Une fois le nettoyage du clapier terminé, les cobayes peuvent y être aussitôt replacés après avoir été examinés un à un de façon à éliminer ceux qui seraient déjà malades ou porteurs d'adénites.

une souillure ou à un germe d'infection agonique sans rapport avec l'affection à laquelle avaient succombé nos cobayes et rejetions cette culture sans l'étudier davantage.

Absorbé à l'époque par d'autres préoccupations, nous nous contentions de faire des passages de cobaye à cobaye, sur peau rasée et obtenions toujours les mêmes lésions avec mort des animaux dans un délai de 7 à 12 jours ; lorsque l'affection se prolongeait quelque peu, les ganglions contenaient du pus et les granulations de la rate formaient de véritables tubercules ; mais, n'étions-nous pas habitué à voir de semblables lésions dans la peste subaiguë ou la pseudo-tuberculose, en France, pour cette dernière?

Au dixième passage nous nous attachons à préciser la nature de cette maladie et sacrifions deux cobayes peu avant la mort pour faire des ensemencements dans les meilleures conditions. Nous retrouvons alors dans le sang et le pus ganglionnaire un germe analogue au précédent et reproduisons la maladie chez le cobaye en inoculant quelques gouttes du bouillon de culture sous la peau ainsi que par friction sur peau rasée et excoriée.

Nous n'avons pas un instant songé que nous puissions avoir isolé un bacille de Whitmore, pas plus que quelques-uns de nos collègues de l'Institut Pasteur qui eurent cette culture entre les mains. C'est à notre collègue Genevray que nous devions d'être mis sur la voie, grâce à son expérience du bacille de la pseudo-morve. Il est de fait que nous n'avions qu'à ouvrir la belle monographie de Stanton et Fletcher pour y voir les photographies des cultures lisses et plissées si caractéristiques et d'aspect identique à celles que nous avions obtenues à Tananarive et à Paris. La souche avait gardé son pouvoir pathogène. La question était dès lors jugée (1).

A la vérité notre ignorance était excusable, car les circonstances dans lesquelles nous avions isolé cette souche n'étaient pas pour faciliter la tâche d'un expérimentateur non familiarisé avec le bacille de Whitmore.

Si le bacille de la pseudo-morve a été rencontré chez l'homme et divers animaux, ce ne fut jamais chez le porc qui est considéré par les expérimentateurs comme réfractaire à la maladie naturelle et expérimentale.

Mais l'objection ne manquera pas d'être soulevée que l'inoculation du matériel (ganglion) provenant d'un porc n'est peut-être pour rien dans l'étiologie de l'infection du cobaye, et que cet animal a fait une maladie naturelle au même titre, par exemple, que les lapins, rats et cobayes du laboratoire de Kuala Lumpur qui furent,

(1) Stanton et Fletcher. *Mélioïdose*, London, John Bale Sons et Danielson Co, 1932.

en 1913, reconnus atteints de mélioïdose sans que l'on pût préciser comment ils l'avaient contractée.

Aussi n'est-ce qu'une hypothèse que nous formulons, dans l'attente de nouvelles expériences.

G. Buck a bien voulu nous faire part d'une remarque faite depuis longtemps déjà par les vétérinaires de Madagascar. Des porcs ont parfois été trouvés porteurs de ganglions maxillaires ou mésentériques d'aspect hémorragique, distincts à première vue des ganglions tuberculeux qui, eux, sont fréquents chez les porcs des Hauts Plateaux. Leur étude n'a jamais été entreprise ; l'état général des animaux n'est pas affecté par ces lésions qui sont d'ordinaire constatées dans les abattoirs.

De nouvelles inoculations s'imposent donc pour confirmer ou infirmer notre hypothèse et la conclusion doit être rapidement acquise.

La première et seule expérience faite donna le résultat exprimé dans cette note. Elle fut effectuée par M. le vétérinaire Lamberton qui remit le cadavre du cobaye à son collègue Buck lequel nous demanda notre avis.

L'hypothèse formulée pourrait d'autre part s'appuyer sur les constatations expérimentales de R. Pons. Cet auteur n'a-t-il pas signalé que chez le porcelet, très résistant à l'inoculation du bacille de Whitmore, le germe pouvait persister vivant au lieu d'inoculation pendant plusieurs mois (1).

Si le rat est d'ordinaire soupçonné comme principal réservoir de virus, les très nombreuses inoculations, que nous avons faites depuis 15 ans avec des rates, ganglions ou foies de rat à des cobayes dans le but de dépister la peste murine, ne nous ont jamais donné le moindre indice de l'existence chez ces rongeurs d'une affection transmissible par peau rasée autre que la peste ou qui pût être confondue avec elle : ou bien nos cobayes, cas le plus fréquent, sont restés indemnes, ou bien ils ont contracté une peste authentique, affirmée par l'isolement en culture pure d'un bacille de Yersin.

An surplus, il ne serait pas impossible que le porc s'infectât en consommant des aliments souillés par les rats.

La mélioïdose n'a jamais été signalée chez l'homme à Madagascar. Est-ce à dire qu'il n'y en a jamais eu ? A cet égard, nous devons être très réservé. Les praticiens devront dorénavant envisager cette éventualité et demander le concours du laboratoire dans tous les cas d'affection aiguë ou chronique, suppurations et abcès de longue durée, à étiologie imprécise.

(1) R. Pons. *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XLI, 1927, p. 1347.

Un fait est indiscutablement acquis : le bacille de Whitmore existe à Madagascar et nous n'aurons garde de l'oublier.

C'est même, à notre connaissance, la première fois que l'agent de la pseudo-morve est découvert sur le continent africain.

LA MULTIPLICATION DU *PLASMODIUM FALCIPARUM* (WELCH, 1897) PAR SCISSION BINAIRE

Par S. CHAOULITCH

Dans les frottis de sang périphérique d'un malade infecté récemment par le *Pl. falciparum*, on trouve les premiers jours de la période fébrile des jeunes schizontes sans pigment (Laveran, 1880, Marchiafava et Celli, 1885), dont quelques-uns possèdent, à la place du noyau unique, deux et même plusieurs grains de chromatine (Ziemann, 1895, Marchoux, 1897). Les schizontes pigmentés et les rosaces ne s'y trouvent généralement que peu de temps avant la mort du malade.

Mais si, au lieu d'établir les parasites dans le sang périphérique d'un malade alité, on étudie les frottis pris sitôt après un travail musculaire exagéré — tel qu'une marche longue d'une dizaine de kilomètres ou un travail manuel très fatigant — on ne tardera pas à trouver aussi, le 4e ou 5e jour de fièvre, les schizontes pigmentés et même les formes de division par schizogonie.

L'apparition précoce dans le sang périphérique des schizontes pigmentés s'explique par la chasse du sang splénique dans la circulation générale (Binet, Benhamou), résultant d'une contraction de la rate, provoquée par le travail excessif des muscles. Il reste inexplicable pourquoi ces schizontes ne se montrent pas aussi au commencement de la période fébrile, mais seulement quelque temps après. Si la multiplication du parasite s'accomplissait, à partir d'inoculation, par schizogonie seulement, on devrait aussi trouver dans le sang périphérique des malades des parasites pigmentés au commencement de la période fébrile ; leur nombre est assez élevé à ce moment pour qu'il soit possible d'y trouver aussi ceux qui possèdent le pigment. Alors, pour expliquer cette discordance on est obligé de recourir à l'hypothèse que les parasites, à partir de l'inoculation, doivent se multiplier d'une autre manière que par schizogonie, c'est-à-dire par la division précoce des schizontes apigmentés.

Cette division précoce des jeunes schizontes était admise déjà par Laveran (1907), Th. d'Anfréville (1908), Plehn (1911), Nocht

et Mayer (1918) et Castelli (1922). Mais c'est Le Dantec (1924) qui a décrit le premier cette multiplication par « scissiparité » ou « schizogonie binaire » du parasite de la fièvre tropicale d'après l'étude du sang et de la boue splénique d'un malade mort d'un accès comateux, dans laquelle il n'a pas été trouvé de rosaces. Wenyon (1926) a constaté que les deux grains de chromatine sont produits par l'élongation et la division du noyau, et il admet la possibilité que la présence de deux grains de chromatine pourrait indiquer une scission binaire. Mais il avoue ne pas l'avoir observé personnellement. Par contre, W. Yorke et D. U. Owen (1930 *in* Marchiafava et Bignami) affirment cette division en se basant sur l'étude des parasites chez un malade mort de fièvre bilieuse hémoglobinurique. Alessandrini (1932) a donné une description détaillée de cette multiplication par scission binaire d'après l'étude des parasites dans les gouttes pendantes et les frottis. Il a constaté que la division s'accomplit en huit heures, que le noyau se divise par amitose et il a calculé la rapidité d'augmentation du nombre des parasites.

De ce court résumé des opinions des auteurs qui se sont occupés de la multiplication du *Pl. falciparum* par division précoce des schizontes, il résulte que cette question n'est pas encore résolue. C'est pour cela que je crois d'un certain intérêt de publier les résultats des observations que j'ai poursuivies ces dernières années.

Parmi la population des villages et les ouvriers agricoles, venus en plein été, des contrées exemptes de paludisme, je choisissais pour l'étude ceux dont l'infection datait de peu de jours. Je prenais le sang des ouvriers que je croyais infectés, avant et au commencement de la période fébrile, tous les jours avant et après leur travail. Quelques-uns qui ont persisté à travailler même les premiers jours de fièvre ont été particulièrement intéressants. Chez les villageois je prenais le sang la veille du jour de la consultation dans le village et le lendemain sitôt arrivés à l'ambulance.

Je me suis servi, pour l'étude de la division, presqu'exclusivement des frottis sur lames et lamelles. Il importe que le sang, sitôt obtenu après la piqûre d'un doigt ou par la ponction d'une veine, soit étalé aussi vite que possible. De même il est important que les frottis soient séchés très vite, ou plongés dans le fixateur aussitôt que l'étalement est terminé. Pour la fixation j'ai employé l'alcool méthylique ou le fixateur de Schaudinn, et pour la coloration le colorant de Giemsa dilué à raison d'une goutte par centimètre cube d'eau distillée. La coloration, d'une durée de 20 minutes à 24 heures, fut suivie dans les cas nécessaires d'une différentiation par l'eau distillée ou une solution d'acide borique à 0,5 o/o. Les frot-

tis fixés dans le fixateur de Schaudinn ont été différenciés par l'acétone et montés dans le baume de Canada.

L'étude des frottis montre que les jeunes schizontes, avant de pénétrer, s'accolent aux globules rouges. Cet accolement préalable a été décrit déjà par Marchoux et Mannaberg. A ce moment elles ont la forme d'un croissant très mince (fig. 1). Au milieu du croissant se trouve le noyau entouré d'une zone claire plus ou moins large. Le protoplasme, prolongé à droite et à gauche de la zone claire périnucléaire, est homogène. Chez certains schizontes on constate aussi dans le protoplasme un tout petit grain de la même couleur que le noyau.

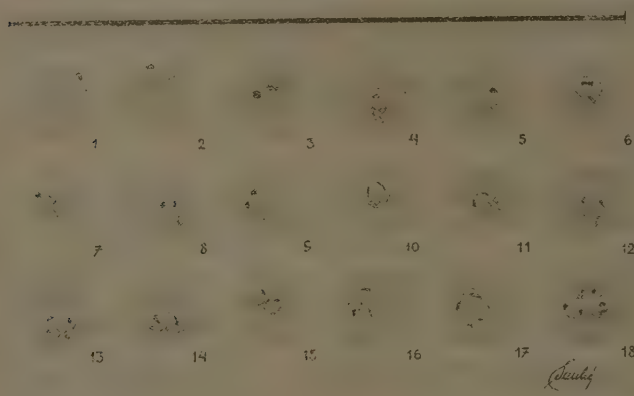


Fig. 1. Accolement d'un schizonte. — 2. Pénétration d'un schizonte avec blépharoplaste. — 3. Schizonte après pénétration complète. — 4, 5, 6. Préparation du noyau pour la division et vacuolisation du protoplasme. — 7. Préparation du noyau sans vacuolisation du protoplasme, mais commencement de la division du blépharoplaste. — 8, 9, 10. Différents moments de la division nucléaire. — 11. Séparation complète des noyaux et commencement de la division du protoplasme. — 12. Division du protoplasme avancée et séparation complète des blépharoplastes. — 13, 14, 15, 16. Séparation de plus en plus avancée des schizontes fils. — 17. Division en trois. — 18. Division en quatre schizontes fils.

Grossissement 1 × 1.500.

La pénétration du schizonte dans le globule rouge doit se faire par une de ses extrémités ou par son milieu (fig. 2). Au moment de la pénétration, le volume du schizonte est généralement plus grand qu'au moment de l'accolement. Cette différence de taille montre que les schizontes restent, un certain temps, accolés au globule rouge avant la pénétration. La zone claire, périnucléaire, est aussi plus large que chez les schizontes accolés.

Après avoir pénétré dans le globule rouge, le schizonte présente une forme, pour laquelle convient très bien l'expression de Marchoux de « filet à papillons » qui rappelle celle de piroplasmes. A ce stade le schizonte est constitué par un protoplasme en forme d'une flamme de bougie, dont une extrémité est arrondie et volumineuse et l'autre effilée. La partie centrale de l'extrémité volumineuse présente une vacuole plus ou moins grande, dont le centre est occupé par le noyau (fig. 3). Sur les frottis bien différenciés on voit que le noyau est entouré d'une zone incolore, bien délimitée. La vacuole qui entoure cette zone périnucléaire présente une coloration bleue très faible, mais tout de même perceptible. Cette coloration s'accentue graduellement vers la périphérie de la vacuole et devient aussi intense que celle du protoplasme. Si le tout petit grain de chromatine est présent, il se trouve toujours en dehors de la vacuole dans le protoplasme bien coloré de l'extrémité pointue du schizonte (fig. 7).

Avant ou pendant la pénétration, on peut voir déjà une légère déformation nucléaire qui indique, à mon avis, la préparation pour la division. Mais généralement le noyau reste plus ou moins arrondi jusqu'après la pénétration complète. Il se trouve toujours dans la vacuole et sa coloration est plus intense à la périphérie qu'au centre.

Le noyau, avant le commencement de la division, présente une forme plus ou moins elliptique ou triangulaire. Ces formes résultent d'une condensation de la chromatine en deux masses, qui peuvent rester parallèles entre elles, ou faire un angle plus ou moins ouvert dont l'ouverture regarde toujours l'extrémité effilée du schizonte. On constate déjà que les deux masses de chromatine sont orientées l'une à droite, l'autre à gauche de la ligne médiane du schizonte. La zone périnucléaire est aussi elliptique et présente sur le petit axe un commencement d'étranglement. Dans la partie effilée du protoplasme, on constate souvent un commencement de vacuolisation. Généralement on voit deux vacuoles, dont l'antérieure est plus grande que la postérieure. De même chez certains schizontes la longueur peut être raccourcie et l'extrémité effilée tronquée. Mais la vacuolisation du protoplasme ou son raccourcissement ne s'observent pas toujours (fig. 4, 5, 6, 7).

Pendant la division on voit les deux masses de chromatine — les deux moitiés du noyau — se séparer et s'éloigner l'une de l'autre (fig. 8, 9, 10). Mais elles restent réunies entre elles par des filaments d'une couleur moins forte que celle de la chromatine. Si les deux moitiés du noyau restent parallèles, les filaments qui les réunissent peuvent s'étrangler aussi sur la ligne médiane, ou se rompre avant que l'étranglement soit complet (fig. 8, 9). Si au contraire la séparation avance plus vite aux extrémités des moitiés nucléaires qui regardent l'extrémité effilée du schizonte, c'est de ce côté que

les filaments se rompent les premiers. Les deux moitiés du noyau présentent alors une figure en fer-à-cheval. Mais, en examinant bien, on constate que cette figure résulte de ce que les deux masses de chromatine restent réunies par des filaments (fig. 10). Après leur rupture complète, les restes de ces filaments persistent aux extrémités des nouveaux noyaux pendant un certain temps, sous forme de petites épines (fig. 11, 12).

Pendant la séparation des noyaux, la zone périnucléaire s'étrangle de plus en plus. Le protoplasme suit la configuration de cette zone par deux éperons qui s'engagent dans l'étranglement. L'encoche de l'extrémité élargie devient une échancrure de plus en plus forte. Les deux éperons protoplasmatiques vont se joindre au moment où la zone périnucléaire est séparée en 2 parties (fig. 11). A l'extrémité effilée on voit apparaître aussi une échancrure qui va, suivant la ligne médiane, à la rencontre de la première (fig. 13, 14). Finalement les deux échancrures se joignent à leur tour et on a deux schizontes fils qui ne vont pas tarder à se séparer (fig. 15, 16).

Le tout petit grain de chromatine, que l'on voit dans le protoplasme, se divise aussi quelquefois. Au commencement de la division il s'allonge un peu dans une direction perpendiculaire à la ligne médiane du schizonte (fig. 7). Alors, sa partie centrale s'étrangle et se rompt. Les deux petits grains qui en résultent se séparent et s'éloignent l'un de l'autre vers la périphérie du schizonte (fig. 12). Les différentes phases de cette division sont synchrones généralement avec celles du noyau. La place occupée par le grain unique, ou après la division, est toujours la même par rapport au noyau.

Il arrive aussi, quoique assez rarement, que le noyau se divise en trois et même en quatre parties et que de la division résultent 3 ou 4 schizontes fils (fig. 17, 18). Mais je n'ai pas eu la possibilité de suivre exactement le mécanisme de ces divisions.

Chez les schizontes en division par scission binaire, je n'ai jamais observé la moindre trace de pigment dans leur protoplasme.

Les schizontes qui se divisent par scission binaire, ressemblent tellement aux piroplasmes que j'ai douté de leur nature pendant longtemps. Mais l'apparition des schizontes contenant le pigment et des gamètes dans le sang périphérique montre qu'il s'agit seulement d'une division spéciale du *Pl. falciparum*.

Il résulte de la description donnée ci-dessus, qui diffère sur certains points de celle de Le Dantec et d'Alessandrini, que la séparation des masses nucléaires, et aussi celle des blépharoplastes, se fait toujours à droite et à gauche de la ligne suivant laquelle se séparent les schizontes filles. Cette division ressemble donc à celle des flagellés. Quoique je n'ai pas eu la possibilité d'observer les détails de la division nucléaire, je crois que les phénomènes que

j'ai décrit, correspondent à une division nucléaire par promitose.

La zone incolore périnucléaire représente, à mon avis aussi, la vésicule nucléaire décrite par Bignami et Bastianelli (*in* Marchoux). Sa largeur constante ainsi que le fait qu'elle suit intimement tous les changements nucléaires plaident pour cette interprétation.

Le protoplasme, faiblement coloré, qui entoure la vésicule nucléaire et qui suit à son tour les déformations de la vésicule, ne doit pas représenter une vacuole. Sa faible coloration provient, à mon avis, du peu d'épaisseur du schizonte. Ce sont les vacuoles qui apparaissent dans le protoplasme pendant la division dans certains schizontes qui doivent très probablement correspondre à celles des flagellés.

L'interprétation que Hartmann (*in* Marchoux) a donné à la division nucléaire, qui ne représenterait pas une division précoce, mais une tentative avortée de séparation du blépharoplaste, n'est pas admissible. De même les considérations de Ziemann et de Nocht et Nayer — d'après lesquelles le petit grain de chromatine provient de la réduction nucléaire — me paraissent insoutenables, parce que ce grain occupe toujours la même place par rapport aux autres éléments du schizonte. En plus, on trouve aussi tous les stades de sa division, qui s'effectue contemporainement à celle du noyau. Je crois que l'interprétation de Le Dantec, qui considère que ce grain représente le blépharoplaste des flagellés, est exacte. Alors, il me semble que la parenté du *Pl. falciparum* avec les flagellés, admise par Schaudinn, Hartmann, Le Dantec etc., est probable.

D'après Alessandrini le temps nécessaire pour l'évolution complète de la division par scission binaire est de 8 heures. Ce chiffre correspond presque toujours à la réalité, mais je crois que c'est une durée moyenne et qu'il y a des écarts assez grands.

L'augmentation rapide du nombre des parasites dans la tierce maligne, attribuée déjà par Plehn (*in* Ziemann) à une division précoce, a été démontrée par Alessandrini. Les chiffres qu'il a exposés dans son étude montrent d'une manière évidente que cette augmentation peut être comprise seulement si on admet la multiplication par scission binaire.

Conclusions

Le *Pl. falciparum* peut se multiplier dans l'organisme humain par scission binaire des schizontes.

Le noyau de ces schizontes se divise par promitose dans ce cas.

La multiplication par scission binaire s'effectue avant la schizo-

gonie. Elle doit être considérée comme une multiplication primitive.

La durée de la division est en général de 8 heures.

Cette division est la cause de l'augmentation rapide du nombre des parasites.

Bibliographie

Alessandrini (G.). — Sopra un particolare meccanismo di sviluppo (Amitosi) della Laverania malariæ e sulla genesi delle perniciose. *Arch. f. Protistenkunde*, Bd. LXXIX, Heft 3, 1932, p. 356.

Benhamou (Ed.). — *L'exploration fonctionnelle de la rate*. 1933, Masson et Cie, Paris.

Binet (L.). — *La rate organe réservoir*. 1930, Masson et Cie, Paris.

Laveran (A.). — Paludisme et Trypanosomiase. *In* Brouardel-Gilbert. *Nouveau Traité de Médecine et de Thérapeutique*, 1918, J.-B. Baillière et fils, Paris.

Le Dantec (A.). — *Précis de Pathologie exotique*. 4e édit., 1924, G. Doin, Paris.

Marchiafava (E.). — *La Perniciosità nella Malaria*. 1928, L. Pozzi, Roma.

Marchiafava (E.) e Bignami (E.). — *La Infezione malarica*. 2e édit., 1931, Fr. Vallardi, Milano.

Marchoux. — *Paludisme*. 1926, J.-B. Baillière et fils, Paris.

Schiassi (Fr.). — *La malaria*. 1923, L. Cappelli, Bologna.

Wenyon (C.-M.). — *Protozoology*. 1926, Baillière, Tindall and Cox, London.

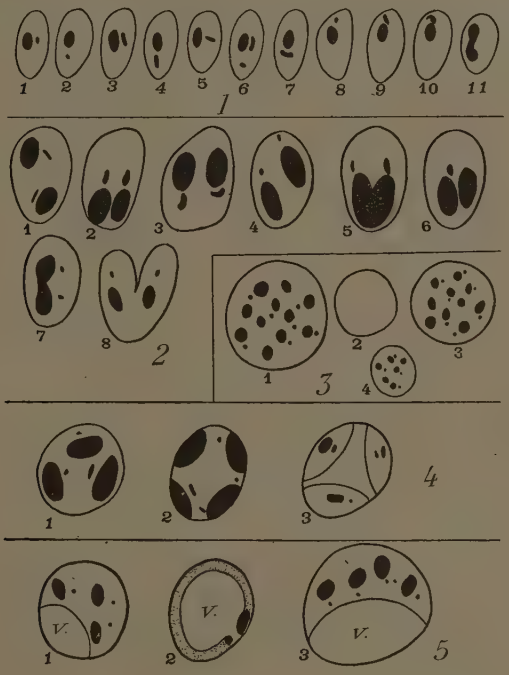
Ziemann (H.). — *Malaria und Schwarzwasserfieber*. 3e édit., 1924. *In Mense Handbuch der Tropenkrankheiten*. Bd. III, J.-A. Barth, Leipzig.

LES LEISHMANIES PEUVENT SE MULTIPLIER PAR SCHIZOGONIE

Par Mme A. ESTRADA

Dans les examens que nous avons faits de pulpe splénique par ponction, dans les cas de kala-azar infantile, nous avons vérifié que les leishmanies présentent des formes variées. Il y en a qui sont elliptiques, d'autres arrondies, mais toutes sont constituées par les mêmes formations. D'une manière générale, les leishmanies — soit *L. Donovani*, *tropica* ou *infantum* — sont constituées par une petite portion de cytoplasme légèrement basophile, de 3,5 sur 2,5 microns. Elle est limitée par une mince membrane, contient un macronucléus et un micronucléus, lesquels se colorent en rouge-rubis par l'éosinate d'azur de méthylène des colorants hématologiques. Le macro-

nucléus est en général rond ou ovalaire; il est placé d'habitude au centre, d'autres fois aux pôles; il est plus grand que le kinétonucléus ou micronucléus, qui se présente sous la forme d'une granulation, d'un bâtonnet, ou d'un croissant, se colorant plus intensivement que le macronucléus. La situation du micronucléus par rapport au macronucléus est très variable; tantôt il en est très proche, tantôt éloigné; le plus souvent il lui est parallèle, surtout quand le micronucléus est oblong, le micronucléus peut se



placer dans la même direction que le macronucléus, auquel il peut être encore perpendiculaire, comme nous l'avons figuré dans le schéma 1, figure 1. A notre avis, la situation du micronucléus par rapport au macronucléus doit avoir une signification. Outre ces formes, nous en avons trouvé d'autres qui sont elliptiques, ayant des dimensions à peu près doubles des formes ordinaires, qui se font remarquer parce qu'elles présentent deux macronucléus et deux micronucléus (schéma 2, fig. 2, fig. 1 à 5). Nous avons encore

observé d'autres formes, qui ont appelé spécialement notre attention à cause des divergences d'interprétation qui, à ce propos, séparent les protozoologistes.

Ces formes sont de dimensions assez variables, souvent beaucoup plus grandes que celles ci-dessus signalées; elles sont constituées par une masse cytoplasmique en général arrondie, d'une basophilie légère et nuageuse; elles contiennent plusieurs macro et micronucléus (schéma 3, fig. 1, 3, 4). Ces macro et micronucléus ne sont pas toujours distribués indifféremment, on vérifie parfois qu'entre eux il existe un certain rapport, ils sont en général orientés, ce qu'on reconnaît par la correspondance existant entre les macro et les micronucléus.

On voit d'autres formes, qui sont considérées par les auteurs comme des groupements de leishmanies. Ce sont des formations où l'on trouve une masse cytoplasmique avec plusieurs macronucléus et leurs respectifs micronucléus à la périphérie (schéma 4, fig. 1 et 2). Parfois, on devine encore dans ces masses les contours de chaque leishmanie, comme l'on voit dans le schéma 4, fig. 3.

L'ensemble des formes que nous avons observées constitue, croyons-nous, un cycle évolutif de multiplication. Examinons d'abord les cas les plus simples : une *Leishmania* ayant augmenté de volume, son macronucléus donne origine, par segmentation, à un autre macronucléus; de son micronucléus il se forme de même un autre micronucléus; ces segmentations ne sont pas synchrones, de sorte qu'on peut observer des *leishmanies* avec deux macronucléus et en seul micronucléus, ou vice-versa. Cependant, il semble que le macronucléus se divise le premier.

Je n'ai trouvé d'abord, dans le suc splénique humain, que des figures qui présentent la segmentation nette du cytoplasme, plus tard, j'ai observé quelques rares figures qui présentent une ébauche de segmentation, dans le cytoplasme, comme je l'ai figuré dans la figure 8 du schéma 2. Dans les formes de culture, que j'ai obtenues en cultivant la pulpe splénique humaine en milieu NNN et en conservant la température de 18° à 20°, j'ai observé au microscope la division binaire longitudinale bien connue. Les formes de culture m'ont aidée à interpréter les autres; j'ai trouvé, en effet, dans les cultures, des formes identiques à celles de l'organisme humain infecté, d'autres qui en diffèrent, parce qu'elles présentent à côté du kinétonucléus un autre kinétonucléus qui d'abord ne présente pas de flagelle, mais qui ensuite en est pourvu.

Ces formes peuvent contenir un macronucléus encore unique; ce macronucléus se divise en deux, constituant une forme leptomonas ventrue, qui contient deux macronucléens, deux micronucléens et deux flagelles; elles présentent une fissure dans la partie anté-

rieure de l'élément, c'est-à-dire là où sont les flagelles grâce auxquels la *leishmania* s'oriente ; cette fissure augmente, s'accentue graduellement et l'élément se divise à la fin ; la forme leptomonas donne ainsi origine à deux leishmanias identiques, elliptiques, isolées et flagellées. Cette forme de division longitudinale, identique à la forme trypanosome, est bien connue dans les cultures, mais elle se trouve aussi, d'après moi, dans l'organisme infecté, comme le prouvent les formes que j'ai observées et figurées dans le schéma 2. D'autres formes de multiplication plus intéressantes peuvent encore être observées, elles correspondent aux formes multiples : le cytoplasme de la leishmanie augmente de volume ; son macronucléus, au lieu de donner origine à un autre macronucléus, en produit plusieurs ; de son côté le micronucléus se segmente en plusieurs éléments ; presque toujours on vérifie une certaine orientation dans l'ensemble, c'est-à-dire, qu'à chaque macro correspond un micronucléus. Il semble que, à un moment déterminé, le macronucléus forme à la fois plusieurs macro et de son côté le micronucléus plusieurs micros et non successivement une série de macros et de micros. Tout se passe comme si tout de suite un rapport s'établissait entre macro et micro fils, c'est-à-dire que le micro-fils, au lieu de se maintenir en rapport avec le micromère, s'oriente tout de suite dans le sens du macro-fils. La division des noyaux semble se faire d'emblée, constituant ainsi une véritable rosace qui rappelle celle des hématozoaires. Le nombre de macronucléus, que j'ai trouvé dans ces formes de multiplication, atteint 3 à 12. Il est remarquable que ces formes ne sont pas toujours de grand volume ; elles sont parfois, comme l'indique le schéma 3, plus petites qu'un globule rouge. Je n'ai pas observé, dans les cultures, de formes semblables aux précédentes que je n'ai vues signalées nulle part. Les formes en rosace ont été interprétées par presque tous les protistologistes (Laveran, Mesnil, Wenyon) comme des agrégats de leishmanies ; il est certain que les formes représentées dans le schéma 4, surtout fig. 3, peuvent donner origine à des confusions quand on n'a pas observé toutes les formes de transition qui permettent de les considérer comme des figures de multiplication. Ces formes en rosace de la pulpe splénique de l'organisme humain infecté se trouvent tantôt libres, tantôt intracellulaires ; les formes libres sont les plus fréquentes et présentent les mêmes caractéristiques que les intracellulaires. Quelques-unes de ces rosaces sont vacuolisées, elles présentent de grosses vacuoles, qui compriment les masses nucléaires, et parfois se voient aussi des formes simples de gros volume vacuolisées (schéma 5, fig. 3) ; il s'agit probablement de formes dégénérées.

*
* *

J'avais hésité à publier ces observations, que j'ai faites depuis longtemps ; cette réserve ne me semble plus justifiées en face du travail de Nattan-Larrier et Grimard (1). Ces auteurs ont inoculé un hamster de Syrie, *Cricetus auratus*, par voie péritonéale, avec une culture de leishmanies, obtenue à partir d'une espèce isolée d'un chien de Marseille ; le hamster mourut, les auteurs firent des frottis du foie et de la rate ; de l'examen de ce matériel ils conclurent que la *Leishmania* (qu'ils considèrent comme *L. infantum*) peut présenter des formes schizogoniques. En appuyant mes observations sur les conclusions de ces auteurs, je me crois autorisée à conclure que les leishmanies peuvent se reproduire par deux processus dans l'organisme humain qu'elles infectent : la division binaire longitudinale analogue à celle des trypanosomes, et la division multiple schizogonique, comme dans l'hématozoaire de Laveran.

Institut d'Histologie, Prof. A. L. Salazar, *et Service de maladies infectieuses*, Prof. Carlos Ramalhao. *Faculté de Médecine*, Porto, *Portugal.*

Discussion.

L. Nattan-Larrier. — A propos de la communication de Mme Estrada, je rappelle que j'ai publié en 1935 avec Mme L. Grimard une note sur les formes schizogoniques de *Leishmania donovani* observées chez *Cricetus auratus*. Dans ce travail, nous avons insisté sur les caractères qui permettent de distinguer les agglomérations de leishmanies des formes schizogoniques (2).

SUR UNE VARIÉTÉ PORTUGAISE DE L'*ANOPHELES MACULIPENNIS* (GROUPE *ATROPARVUS*)

Par E. ROUBAUD et M. TREILLARD

M. le Docteur F. Cambournac a bien voulu nous faire parvenir des exemplaires vivants d'*Anopheles maculipennis* provenant de la région d'Aguas de Moura, au Portugal.

(1) Les Leishmanias peuvent-elles se multiplier par schizogonie, *C. R. S. Biol.*, 1935, t. CXVIII, p. 969.

(2) L. Nattan-Larrier et L. Grimard. *C. R. de la Soc. de Biol.*, séance du 9 mars 1935, t. CXVIII, p. 969.

Un certain nombre de femelles, reçues au début de mars, par avion, ont donné naissance, 48 heures déjà après leur arrivée, à des pontes fertiles, origine d'un élevage qui a été poursuivi à l'Insectarium en générations successives depuis cette époque.

Les œufs obtenus des femelles portugaises naturelles se sont immédiatement caractérisés comme voisins, par leur aspect général, du type *atroparvus* avec lequel ils ont été jusqu'ici identifiés par les auteurs locaux ; mais ils s'en distinguent nettement, au premier examen, par les dimensions particulièrement réduites du flotteur. Comparées à différentes origines connues de l'*atroparvus* de France, d'Italie, de Hollande, on obtient en effet le rapport moyen suivant entre la longueur du flotteur et la longueur totale de l'œuf (indice du flotteur), dans les différentes souches :

Portugal	Vendée	Pays-Bas	Italie
0,24-0,29	0,37	0,40	0,38

Les variations observées dans la longueur du flotteur chez l'*atroparvus* n'atteignent jamais les longueurs extrêmes observées chez la race portugaise.

Par ailleurs, ainsi que le montrent les photographies ci-jointes, les tachetures de l'œuf portugais sont assez semblables à celles de l'*atroparvus*. La membrane intercostale est lisse, dépourvue de toute formation d'aspect rugueux, comme chez *atroparvus*. Le nombre moyen des rayons ou côtes est plus faible : de 13 à 14 pour la forme portugaise, au lieu de 16 à 18 pour l'*atroparvus*.

On pouvait se demander si les caractères particuliers du flotteur observés dans la souche portugaise étaient sujets à variations, s'il s'agissait là de particularités d'ordre phénotypique, ou bien réellement de caractères stables et héréditaires, d'ordre génotypique.

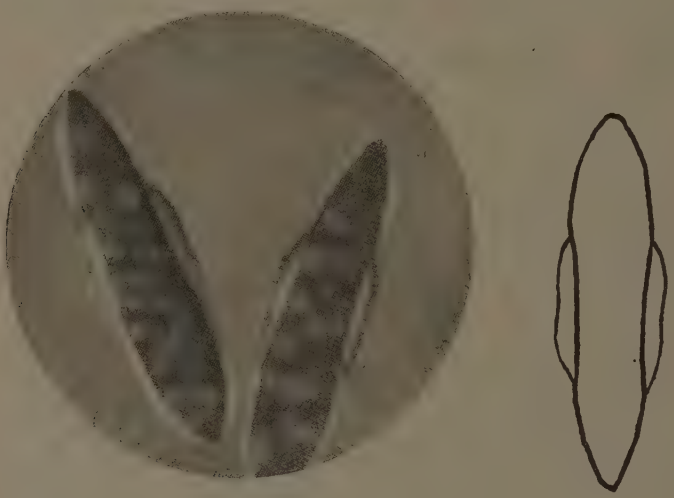
Les élevages, en nombreuses générations, de la souche portugaise, effectués à Paris, ont montré qu'il s'agissait d'un caractère stable. Toutes les pontes obtenues dans les élevages de cette souche, entretenue comparativement avec une souche *atroparvus* vraie originaire de Vendée, ont fait ressortir la fixité des dimensions moyennes relevées pour la longueur du flotteur dans les deux types.

Nous avons essayé d'éprouver, par voie d'intercroisement avec l'*atroparvus* de Vendée, les caractéristiques génotypiques de ces deux types. Des femelles portugaises, nées au laboratoire en 1936, ont été mises en contact, du 18 au 23 mai, avec les mâles *atroparvus* de Vendée, également nés au laboratoire.

Une ponte fécondée fut obtenue le 30 mai. 7 femelles hybrides, nées de cet élevage, furent soumises à la fécondation par des mâles hybrides ou par des mâles purs des deux types. Elles donnèrent

naissance, à partir du 1er juillet, à des pontes fertiles. Les caractères de ces œufs issus de la première génération hybride (1) se sont montrés semblables à ceux de la souche portugaise naturelle. Le flotteur étroit donne un indice de 0,25.

Ainsi, le caractère morphologique de l'étroitesse du flotteur, dans le type portugais, se présente comme un caractère génétique dominant, au point de vue mendélien. On est donc fondé à penser que le *maculipennis* portugais en question représente une variété spéciale, un biotype distinct de l'*atroparvus*.



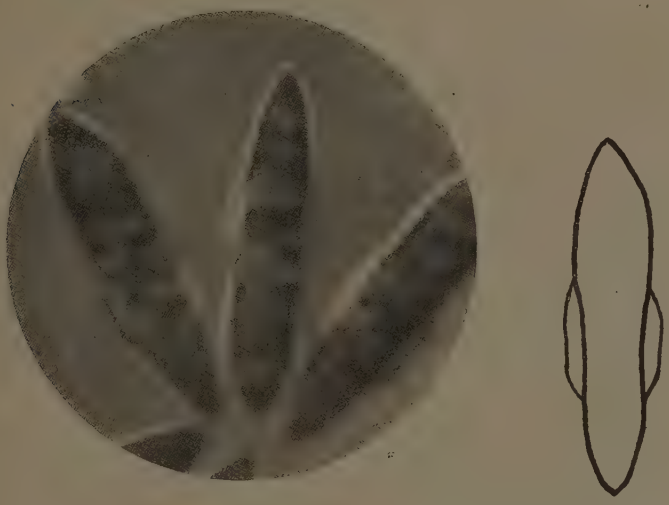
a *b*

Fig. 1 — *a*. Œufs de la forme *atroparvus* de Vendée ; *b*. Contours décalqués de la photographie ci-dessus faisant ressortir les dimensions des flotteurs (rapport 0,40).

Les diverses particularités morphologiques et biologiques de la forme portugaise apparaissent d'ailleurs très comparables à celles de l'*atroparvus*. Chez les larves, la soie n° 1 du second segment abdominal, comme chez les formes *atroparvus* de diverses souches, est peu développée, à folioles à peine aplatis, presque filamenteux.

(1) Il convient de noter ici, au point de vue de l'interprétation génétique des phénomènes, que les caractères morphologiques du chorion de l'œuf appartiennent en fait à la femelle pondeuse, donc ici à la première génération d'hybrides.

La forme portugaise est franchement zoophile. Son entretien sur lapin ou sur cobaye, dans les conditions expérimentales définies par l'un de nous (1) pour le contrôle de l'orientation trophique, dans les différentes variétés de l'espèce anophélienne en question, permet d'affirmer ses préférences zoophiles. Son indice maxillaire est d'ailleurs voisin de 16. Elle est sténogame et se reproduit aisément en cubage restreint. Ces différentes particularités l'apparentent donc étroitement au type *atroparvus*. Peut-être cependant l'étude de son comportement hibernal fera-t-elle ressortir des différences. Il est



a *b*

Fig. 2. — *a*. Œufs de la forme *cambournaci* du Portugal. *b*. Contours (rapport 0 27).

vraisemblable que les femelles de la forme portugaise ne présentent pas un blocage ovarien, une arythmie trophogénique aussi marquée que l'*atroparvus* type, en période froide. Le fait qu'au début de mars, nos femelles ont toutes déposé des pontes après un seul repas de sang, à la température de la chambre, semble indiquer que dans la race portugaise l'arrêt d'hiver n'est subordonné qu'à l'état de la température et que l'homodynamie est de règle. Si ce détail physiologique se confirme, il y aurait là un autre caractère distinctif à retenir entre les deux types.

(1) Aperçus expérimentaux sur les races trophiques et biologiques de l'*Anopheles maculipennis*. *Ve Congrès Intern. d'Entomologie*, nov. 1933, Paris.

Dès à présent il y a lieu de conclure que l'anophèle portugais appartient à un biotype différent de l'*atroparvus*, mais les expériences d'intercroisement démontrent qu'il appartient au même groupement biotypique (*biotype-circle* de Diemer et Van Thiel) (1) que ce dernier.

De même il nous paraît opportun de différencier terminologiquement ces deux anophèles et nous proposons pour la race portugaise à flotteurs courts la dénomination spéciale de *cambournaci*, en l'honneur du docteur F. Cambournac qui nous en a permis l'étude.

TOXICITÉ DES PIQURES D'*ORNITHODORUS LAHORENSIS*, NEUMANN, 1908,

Par Mme E. RASTÉGAIEFF

En étudiant depuis 1934 la biologie des tiques *Ornithodorus laborensis* et leur rôle possible dans la transmission des différents piroplasmes du mouton, nous constatâmes un fait intéressant concernant la paralysie du mouton. Ce travail montre l'aptitude de cet ornithodore à transmettre deux hémoparasites : *Anaplasma ovis* et *Theileria recondita*. Un mouton servit à une étude biologique de l'*Ornithodorus lahorensis*, une chèvre fut gardée comme témoin.

On mit sur le mouton un grand nombre de larves (près de 200), lesquelles subirent sur ce même hôte trois mues ; la quatrième mue ne se fit que trois semaines après le dépôt des tiques sur le mouton. Deux jours et demi après l'apparition des nymphes gorgées de

(1) J. M. Diemer et P. H. Van Thiel. *Koninhl. Akad. v. Wetensch. te Amsterdam*, t. XXXIX, n° 1, 1936.

L'expression de biotype-circle renouvelée de celles de Formenkreis, Rassenkreis, etc..., nous paraît d'ailleurs impropre. Rien n'autorise à se représenter l'agrégat biotypique hétérogène qui caractérise l'entité spécifique du *maculipennis*, à l'heure actuelle, sous l'expression d'une figure géométrique définie, telle que le cercle.

De même nous ne suivrons pas Diemer et Von Thiel dans leurs distinctions de géobiotype-circles appliquées au groupement de races fertiles entre elles, mais séparées géographiquement. Rien ne nous autorise à concevoir comme subordonnées seulement aux conditions géographiques et climatiques les dispersions différentes des races prétendues vicariantes. Dans bien des points il y a superposition des aires géographiques de ces races : par exemple *elutus* et *labranchiæ* en Corse, *atroparvus* et *labranchiæ* dans la région sud-est de l'Espagne, *sicaulti* et *labranchiæ* dans l'Afrique du Nord.

sang, l'animal mourut, montrant un tableau clinique de paralysie complète des quatre pattes.

La veille de sa mort, à 10 heures du soir, ce mouton était en bonne santé, mangeait et buvait avec appétit, mais, à 8 heures du matin, il ne pouvait plus se tenir debout; il faisait des tentatives pour se lever, mais ses pieds fléchissaient; la tête était tendue, il ne pouvait la baisser et, les deux dernières heures, il lui a été tout à fait impossible d'incliner le cou. A 11 heures du matin l'animal mourut en vomissant sans discontinuer une masse écumante de mucus. Deux jours avant sa mort, le mouton vomissait déjà, deux fois par jour, des masses insignifiantes de mucus mousseux et transparent, comme il conservait son appétit, on ne fit pas attention à ces vomissements. La rumination était retardée, le dernier jour, il gardait le foin, mais sans le ruminer. L'autopsie montra une intoxication générale, ayant amené la mort.

Les hémoparasites, comme *Anaplasma ovis* et *Theileria recondita*, peuvent bien provoquer l'anémie et l'épuisement, mais jamais une paralysie. Les tiques étaient fixées tout le long du dos, exclusivement le long de l'épine dorsale, sur la nuque et une seule au-dessous du cou.

On peut voir dans la littérature que la piqûre de certaines tiques peut quelquefois causer la mort des animaux, le plus souvent des moutons et surtout des agneaux, et même des hommes. Voici les références de toute une série d'auteurs (Oken, 1818; Dupré, 1819; Kotzebue, 1819; Fischer de Waldheim, 1823; Salmon et Stiles, 1876). Il existe depuis le début du siècle passé des travaux sur les tiques de la famille des *Argasidæ* (*Argas persicus*, *A. reflexus*, *Ornithodorus megnini* et *O. turicata*), qui parlent de maladies à Tiques des hommes et des animaux ayant une issue fatale. Dans la littérature récente, on relève les indications de Nuttall, 1911-1914; Sant-Anna, 1911; Bishop et King, 1912; Todd, 1912; Cleland, Eaton, 1913; Strickland, 1915; Molly et Bortwick, 1915; du Toit, 1917, qui ont étudié la toxicité de la piqûre des tiques de la famille des *Ixodidæ* (*Ixodes ricinus*, *I. pilosus*, *I. holocyclus*, *Amblyomma hebræum*, *Boolphilus decoloratus* et *Dermator venustus*).

Ces maladies ont été observées en Afrique, en Amérique, en Australie et en Europe. Dans notre pays même (Russie), on observait, parmi les moutons, une maladie à issue mortelle et, la cause n'en étant pas expliquée, elle passait pour une piroplasmose. En réalité, la piqûre des tiques seule semble pouvoir tuer l'animal.

Ces observations sur la toxicité des piqûres d'*Ornithodorus lahorensis* demandent à être poursuivies, mais notre cas garde son importance du fait que le mouton mourut avec tous les symptô-

mes d'un empoisonnement général causé par la piqûre de l'*Ornithodorus lahorensis* et que sa mort nous paraît liée exclusiuement aux piqûres de Tiques.

Laboratoire de Parasitologie
de l'Institut vétérinaire de Léningrade (*Russie*).

ORNITHODORUS LAHORENSIS NEUMANN, 1908, VECTEUR DES HÉMOPARASITES DU MOUTON : *ANAPLASMA OVIS* ET *THEILERIA RECONDITA*

Par Mme E. RASTÉGAÏEFF

Motas, en 1904, démontra qu'en Roumanie la tique *Rhipicephalus bursa* transmettait la piroplasmose du mouton ; aussi la regardait-on, dans notre pays, comme le vecteur probable de cette maladie. En effet, nos travaux expérimentaux de 1932 montrent que *Rhipicephalus bursa* transmet cinq hémoparasites : trois de la famille des *Piroplasmidæ* (*Piroplasma ovis*, *Babesiella ovis* et *Françaiella ovis*), un de la famille des *Anaplasmidæ* (*Anaplasma ovis*) et un de la famille des *Theileriidæ* (*Theileria recondita*). On ne sait, jusqu'à présent, quelle est la tique qui transmet la theileriose à *Theileria ovis*. Dschounkowsky et Luhs, en 1909, ont essayé de transmettre la *Theileria ovis* à l'aide de *Rhipicephalus bursa*, mais ils n'ont pas réussi.

Bien que la tique ci-dessus nommée fut reconnue comme vecteur des piroplasmoses du mouton, on observait, en certains endroits de notre pays, des cas d'infection et même de mortalité chez les moutons ayant des tiques *Ornithodorus lahorensis*. Notre tentative d'infecter un chevreau avec cette tique a réussi : on a trouvé chez lui des anaplasmes et un parasite de la famille des *Theileriidæ*. Vu le nombre de tiques dont nous disposions en ces premières expériences (six tiques : quatre nymphes et deux adultes) et vu le fait que l'observation avait été effectuée sur un chevreau, nous supposâmes que, selon toute apparence, il s'agissait ici de l'hémoparasite *Theileria recondita*.

Ultérieurement, nous avons eu à notre disposition suffisamment de ces tiques pour pouvoir infecter deux animaux — une chèvre et un mouton — et nous eûmes, en définitive, l'entière confirmation que cette tique est réellement capable de transmettre les deux hémoparasites : *Anaplasma ovis* et *Theileria recondita*.

Cet exposé nous permet de tirer la conclusion suivante : l'*Ornithodorus lahorensis* peut transmettre deux hémoparasites du mouton : l'un de la famille des *Anaplasmidæ*, *Anaplasma ovis*, et l'autre de la famille des *Theileriidæ*, *Theileria recondita*.

(*Laboratoire de Parasitologie de l'Institut vétérinaire. Léningrade* (*Russie*).

A PROPOS D'UNE NOTE DE MM. SALEUN ET CECCALDI SUR LES AFFECTIONS ICTÉRIGÈNES SUSPECTES DU MOYEN-CONGO

Par J. BABLET

Dans une note présentée à la séance du 10 juin 1936 de la Société — dont le texte intégral m'a été révélé tardivement par la publication du *Bulletin* — MM. Saleun et Ceccaldi font état des résultats de deux examens histologiques de foie suspect de fièvre jaune, envoyés au laboratoire des Instituts Pasteur coloniaux aux fins de contrôle. Ces résultats sont relatés très brièvement et je tiens à apporter aux auteurs précités quelques explications complémentaires de nature à faciliter la tâche fort intéressante qu'ils ont entreprise.

La question de la classification des syndromes ictérigènes, qui se pose au Moyen-Congo comme dans la majeure partie de l'Afrique française, y revêt une importance particulière du fait que, jusqu'à ces dernières années, la fièvre jaune n'en faisait pas partie officiellement et que des observations récentes tendent à lui donner droit de cité. D'autre part, des cas de spirochétose, se rapprochant de la maladie de Weil, ont été signalés à Brazzaville en 1923 par Blanchard, Laigret et Lefrou qui ont pu reproduire la maladie chez le cobaye et obtenir par nitratation des leptospires typiques.

Il est donc d'un intérêt primordial d'identifier dans le plus bref délai les manifestations fébriles ictérigènes du Moyen-Congo, en envisageant tout particulièrement l'éventualité du diagnostic de typhus amaril et de spirochétose ictéro-hémorragique.

A cet égard, la note de MM. Saleun et Ceccaldi apporte une contribution précieuse : la relation de deux cas mortels, l'observation d'une série de malades et les recherches sérologiques effectuées chez les malades et dans leur entourage immédiat, autorisent ces auteurs à conclure qu'il ne s'agissait en aucun cas de maladie de Weil et que le diagnostic de fièvre jaune ne pouvait être soutenu, tout en restant discutable, que dans un seul cas.

Ce cas unique correspondait précisément au seul diagnostic positif de fièvre jaune que le contrôle histologique ait permis d'établir pour la région considérée et voici le texte intégral de cet examen : « *Foie suspect de fièvre jaune du tirailleur Hougouni mort à Brazzaville le 9 juin 1935. Dégénérescence graisseuse massive à distribution uniforme : infiltration abondante à prédominance lymphocytaire des espaces porte; infiltration diffuse à poly et mononucléaires des lobules dont les travées sont dissociées. Nécrose hyaline fréquente et surcharge biliaire des cellules hépatiques; hypertrophie et déformations nucléaires. Pas de spirochètes après nitratation.*

Conclusion : Hépatite toxi-infectieuse du type amaril. »

D'autre part, à titre de comparaison, voici le résultat de l'examen du foie se rapportant à l'observation nº III de MM. Saleun et Ceccaldi. « *Foie et rein de Bazengou, indigène mort à Brazzaville le 8 octobre 1935.*

Foie. — *Une cirrhose mutilante très accusée dissocie les travées hépatiques réduites à quelques cellules éparses et bourrées de graisse. Infiltration leucocytaire très abondante comprenant des polynucléaires, des lymphocytes et des plasmocytes. Espaces porte très scléreux, quelques canaux biliaires intacts, grosses lésions vasculaires.*

Rein. — *Infiltration graisseuse de l'épithélium de nombreux tubes contournés, congestion, dilatation des glomérules, parfois œdémateux ou en voie de dégénérescence, sclérose interstitielle et vasculaire. Les lésions constatées semblent l'aboutissant d'un processus sclérogène en relation avec une infection ou intoxication chronique.* »

Les deux foies, à l'examen histologique, se révèlent donc aussi différents que possible. Dans le premier se trouvent réunis tous les signes qui, dans l'état actuel de nos connaissances, permettent de poser le diagnostic d'hépatite amarile, y compris les granulations intranucléaires oxyphiles signalées par Torres et dont Nicolau a précisé la technique de coloration. Dans le deuxième, il est évident que la fièvre jaune ne peut être mise en cause et qu'il s'agit d'un épisode aigu banal achevant de désorganiser un tissu profondément lésé par une affection chronique (syphilis ? alcoolisme ?).

Nous avons insisté sur ces deux résultats parce qu'ils représentent deux exemples typiques des renseignements que peut fournir l'examen histopathologique dans le cas particulier de la détection de la fièvre jaune par prélèvement hépatique. Il est évident que ces renseignements fort utiles ne constituent qu'un appoint dans l'éta-

blissement d'un diagnostic rigoureux. En ce qui concerne le déclanchement des mesures prophylactiques qu'entraîne un diagnostic ferme de fièvre jaune, un examen histologique concluant à l'existence d'*hépatite du type amaril* doit suffire, même en l'absence des signes cliniques habituels. Le cas récemment observé en Côte d'Ivoire de syndrome de Landry, ayant rapidement évolué vers la mort et causé des lésions d'hépatite amarile typique, illustre bien cette discordance fréquente entre les symptômes cliniques et les lésions microscopiques constatés dans certains cas sporadiques de fièvre jaune, dont l'authenticité ne saurait en pratique être mise en doute. Au point de vue scientifique pur, il est évident qu'en pareil cas, tout en recourant systématiquement au contrôle histologique et en acceptant comme exactes ses indications, les laboratoires locaux doivent multiplier les recherches pour obtenir l'isolement du virus et son identification, soit par leurs propres moyens, soit avec l'aide d'organismes métropolitains spécialisés ou mieux outillés. Le problème mérite d'être approfondi et rien ne doit être négligé pour aboutir à une solution complète.

Il est possible qu'il existe en Afrique équatoriale un virus, différant du virus amaril et produisant dans l'organisme des désordres comparables à ceux que provoque ce dernier. Mais ce n'est qu'une hypothèse et, avant d'y recourir, ne vaut-il pas mieux tout tenter pour s'assurer que les syndromes observés ne rentrent pas dans le cadre des maladies connues et classées? Si l'on en juge d'ailleurs par les divergences observées entre les lésions hépatiques de la maladie de Weil et celles de la fièvre jaune en dépit des analogies cliniques réelles des deux affections, on est peu porté à croire qu'un virus ictérogène différent du virus amaril puisse déterminer des hépatites en tous points semblables à celles qu'on observe dans la fièvre jaune.

Quoi qu'il en soit et pour conclure cette mise au point rapide, nous souhaitons que les efforts de MM. Saleun et Ceccaldi pour isoler le virus, que nous croyons être un virus amaril plus ou moins transformé, soient couronnés de succès et permettent une étude expérimentale approfondie et une identification rigoureuse. Les observations cliniques recueillies, les épreuves sérologiques et les examens histopathologiques pratiqués aussi largement que possible constitueront la base documentaire indispensable de cette étude expérimentale, qui réclame une organisation parfaitement au point et des techniques éprouvées.

LA CHOLESTÉROLÉMIE NORMALE DE L'ANNAMITE DU TONKIN

Par M. AUTRET

L'hypocholestérolémie de l'Annamite de Cochinchine est un fait établi. Elle est d'importance variable selon les auteurs.

Dès 1924, M. L. R. Montel en fait état dans ses études de pathologie annamite. Se basant sur l'excessive rareté de la lithiase biliaire cholestérinique en Cochinchine et sur le fait que de Langen, aux Indes Néerlandaises, attribue cette rareté à l'hypocholestérolémie de l'Indigène, Montel en déduit l'hypocholestérolémie de l'Annamite, précisant toutefois qu'il n'a pas eu la possibilité de la vérifier.

Les premiers, Borel, Pons, Advier, Guillerm, — étudiant l'hypocholestérolémie des paludéens — établissent préalablement comme taux normal chez l'individu non impaludé, en bonne santé, un taux de 0 g. 97 mais avec des variations pouvant aller du simple au triple, de 0 g. 61 à 1 g. 87. Bordes et Nguyen-Van-Lieng donnent une moyenne de 1 g. 39. Dorolle signalant l'hypercholestérolémie des paralytiques généraux contrôle préalablement que le taux normal chez les aliénés non syphilitiques oscille autour de 1 g. 20 sans dépasser 1 g. 40. Récemment encore Massias rapportant deux cas de lithiase biliaire fait état de l'hypocholestérolémie du Cochinchinois.

D'ailleurs cette hypocholestérolémie semble exister d'une façon plus générale chez l'Indigène des pays tropicaux.

Au Laos, Ott établit une moyenne de 1 g. 03 en opérant sur 3 sujets quelconques. Toutefois en opérant sur 4 miliciens, sujets robustes, la moyenne qu'il détermine est de 1 g. 75.

Aux Indes Néerlandaises, de Langen donne comme taux normal 0 g. 88 par litre.

A Calcutta, Boyd et Roy signalent également un taux affaibli chez les indigènes.

A Tananarive, Girard et Woltz trouvent une moyenne de 1 g. 10 avec des chiffres allant de 0 g. 80 à 1 g. 60, chez le Malgache normal.

Dès notre arrivée au Tonkin nous fûmes frappés de ne pas trouver les mêmes chiffres que dans le Sud de l'Indo-Chine. Des résultats rencontrés chaque jour au laboratoire, il semblait que la moyenne du taux du cholestérol sanguin était plus élevée au Tonkin qu'en Cochinchine. Pour trancher ce point de biologie exotique nous avons effectué systématiquement un certain nombre d'examens. Les sujets que nous avons choisis sont de deux sortes. D'abord de jeunes recrues

de 20 à 25 ans, engagés volontaires au 1er R. T. T. Ensuite des sujets normaux, en bonne santé apparente, entrés à l'Hôpital du Protectorat pour blessures légères. Les premiers au nombre de 54, les seconds au nombre de 30.

Enfin nous avons aussi déterminé les chiffres normaux des esters du cholestérol et du rapport $\frac{\text{esters}}{\text{cholestérol total}}$ sur 26 sujets, jeunes recrues du 4e R. A. C. (1).

Tous nos indigènes sont originaires des provinces du delta.

Les prélèvements de sang ont été faits à 7 heures du matin, sur des sujets à jeun et au repos depuis au moins 12 heures.

Le cholestérol total a été dosé sur le sérum par la méthode colorimétrique de Grigaut.

Avant de donner nos résultats, rappelons qu'en France on tient pour normal le taux moyen de 1 g. 60 avec des variations de 1 g. 40 à 1 g. 80. Encore les auteurs qualifiés conseillent-ils d'être très prudent dans l'interprétation des résultats et de ne parler d'hypocholestérolémie qu'au-dessous de 1 g. 30-1 g. 20, d'hypercholestérolémie qu'au-dessus de 1 g. 90-2 g.

Tenant compte de ces considérations, nous avons groupé nos résultats situés entre 1 g. 40 et 1 g. 80 et également les résultats situés entre 1 g. 30 et 1 g. 90.

Premier groupe

Sur 54 sujets âgés de 20 à 25 ans, représentant une sélection puisqu'il s'agit de jeunes soldats robustes venant de contracter un engagement de 5 ans, nous trouvons un taux moyen de 1 g. 58.

Les chiffres extrêmes observés sont de 1 g. 11 et 2 g. 11.

10 sujets ont un taux de cholestérol sanguin supérieur à 1 g. 80 (de ces 10 sujets, 6 sont compris entre 1 g. 80 et 1 g. 90, 4 seulement entre 1 g. 90 et 2 g. 11).

9 sujets ont un taux de cholestérol sanguin inférieur à 1 g. 40 (de ces 9 sujets, 7 sont compris entre 1 g. 30 et 1 g. 40, 2 seulement ont moins de 1 g. 30).

35 sujets ont un taux variant de 1 g. 40 à 1 g. 80.

Si nous étendons les valeurs normales extrêmes jusqu'aux limites de l'hypo- et de l'hypercholestérolémie, nous constatons que 48 sujets ont un taux variant de 1 g. 30 à 1 g. 90.

(1) Nous exprimons ici notre vive gratitude aux docteurs Bravard, Meyer-May, Grenier-Boley et Labat qui ont bien voulu nous permettre d'effectuer nos prélèvements dans leurs services.

Deuxième groupe

Sur 30 sujets quelconques qui sont des indigents en bonne santé apparente venus à la consultation de l'Hôpital indigène pour des blessures diverses, non susceptibles d'influencer leur cholestérolémie, nous trouvons des chiffres plus élevés.

Le taux moyen observé est de 1 g. 72.

Les taux extrêmes sont de 1 g. 31 et 2 g. 29.

Deux résultats seulement sont inférieurs à 1 g. 40 (1 g. 31 et 1 g. 39).

9 résultats sont supérieurs à 1 g. 80 (de ces 9 résultats, 7 sont inférieurs à 1 g. 90).

19 sont compris entre 1 g. 40 et 1 g. 80.

23 sont compris entre 1 g. 30 et 1 g. 90.

Dans cette statistique nous n'avons retenu que des sujets, hommes ou femmes, de moins de 45 ans. Le sexe ne semble pas avoir modifié les résultats, le taux moyen du cholestérol chez les femmes est de 1 g. 75 (16 examens). Le taux moyen chez les hommes 1 g. 70 (14 examens).

Enfin dans les limites d'âges que nous nous sommes imposées l'âge semble sans importance. En effet la moyenne du cholestérol établie sur les sujets âgés de 18 à 30 ans nous a donné le même chiffre (1 g. 72) que celui obtenu en opérant sur la totalité des sujets sans distinction d'âge de 13 à 45 ans (1 g. 72).

Les résultats obtenus sur cette catégorie d'indigènes sont donc plus élevés que ceux fournis par les indigènes de la première catégorie. Peut-être une insuffisance hépatique latente pourrait expliquer cette élévation. En effet notre seconde catégorie, ne l'oublions pas, représente des sujets indigents appartenant à la classe la plus pauvre de la population, souvent sous-alimentée.

Et d'autre part nous savons que l'insuffisance hépatique est très fréquente au Tonkin. Une étude en cours, en collaboration avec Galliard et Grenier-Boley, nous a montré que sur 100 sujets, 33 seulement étaient normaux, 54 présentaient des signes humoraux d'insuffisance hépatique et 13 des signes humoraux et cliniques.

Les 33 sujets normaux avaient une cholestérolémie moyenne de 1 g. 55.

Les 54 sujets insuffisants hépatiques, sans signes cliniques, présentaient un taux moyen de 1 g. 69.

L'élévation du taux du cholestérol sanguin dans notre deuxième catégorie d'examens pourrait s'expliquer par la présence d'une insuffisance hépatique sans signes cliniques chez plusieurs de nos sujets.

*
* *

Nous avons déterminé le rapport esters du cholestérol cholestérol total, entré dans la pratique courante depuis que les travaux de Laroche et Grigaut ont montré son importance dans l'étude des altérations de la cellule hépatique. Nous avons opéré sur 26 sujets robustes, jeunes recrues du 4e R. A. C., âgés de 20 à 26 ans. Pour ce dosage, nous avons appliqué la méthode de Velluz dont le principe est le suivant :

Le cholestérol et les esters du cholestérol sont extraits du sérum par un mélange alcool-éther. Sur le résidu de l'évaporation, d'une fraction connue du filtrat, on dose le cholestérol total par la méthode colorimétrique de Grigaut. Dans une autre fraction du filtrat, on précipite le cholestérol libre par la digitonine et le résidu de l'évaporation est repris par l'éther de pétrole qui dissout seulement les esters du cholestérol. Cette solution est évaporée à basse température. Sur le résidu on dose les esters par la méthode de Grigaut.

Nous nous sommes assuré tout d'abord que les méthodes de Grigaut et de Velluz donnent pour le cholestérol total des résultats absolument comparables en opérant sur 16 sujets normaux et sur 23 malades dont la cholestérolémie va de 1 g. 02 (paludisme) à 5 g. 40 (néphrose lipoïdique).

L'examen des résultats montre que les écarts sont peu sensibles : la différence entre les deux méthodes est en moyenne de l'ordre de 2 à 5 o/o ce qui est très faible étant donné qu'il s'agit d'un procédé colorimétrique.

Notons tout d'abord que ces 26 dosages nous donnent un taux moyen de cholestérol de 1 g. 60 avec des valeurs extrêmes de 1 g. 16 et 2 g. 17. 5 résultats sont supérieurs à 1 g. 80 (de ces résultats, 3 sont compris entre 1 g. 80 et 1 g. 90). 2 sont inférieurs à 1 g. 40. 19 sont compris entre 1 g. 40 et 1 g. 80. 22 sont compris entre 1 g. 30 et 1 g. 90.

Le taux moyen des esters est de 0 g. 89 avec des écarts extrêmes de 0,64 et 1 g. 31.

Quant au rapport $\frac{\text{esters}}{\text{cholestérol total}}$, Guy Laroche et Grigaut tiennent pour normal chez l'Européen le chiffre de 0,60 avec des variations normales extrêmes de 0,50 et 0,70.

Nous trouvons pour l'Annamite du Tonkin un chiffre plus bas : 0,55 avec des variations normales plus larges : 0,72 et 0,40.

14 sujets seulement ont un rapport compris entre 0,50 et 0,70.

2 dépassent 0,70 (0,71-0,72).

10 ont un rapport inférieur à 0,50 (compris entre 0,40 et 0,50).

*
* *

De Langen, aux Indes Néerlandaises, fait de l'hypocholestérolémie une question de race.

Radsma, aux Indes, attribue l'hypocholestérolémie au mauvais état général et aux maladies de l'Indigène, en particulier au paludisme, et se base, pour l'affirmer, sur le fait que l'hypocholestérolémie s'accompagne toujours d'une diminution du taux du fer.

Montel, en Cochinchine, l'attribue à l'alimentation pauvre en lipoïdes. Pour lui, la cholestérinémie est surtout fonction de la cholestérinophagie.

Ces facteurs race, alimentation, mauvais état général peuvent-ils expliquer que le Cochinchinois, le Laotien ont une cholestérinémie plus faible que le Tonkinois?

La différence de race n'existe guère. Le mauvais état général de l'indigène ne semble pas plus accentué dans le Sud que dans le Nord de l'Indochine. Au contraire, le Tonkinois, celui du delta en particulier, est plus misérable que le Cochinchinois.

L'alimentation est-elle différente dans ces deux pays de l'Union? Il semble bien que non. Le Tonkinois s'alimente comme le Cochinchinois, un peu plus pauvrement sans doute. Cependant les préparations alimentaires à base de graines de soja sont plus répandues au Tonkin que dans le Sud. Or nous savons que la graine de soja a une teneur en matières grasses assez importante : 16 à 18 o/o. Peut-être faut-il voir là une des raisons du taux normal de la cholestérolémie au Tonkin.

Mais le climat de ce pays avec ses quelques mois d'hiver doit avoir aussi une influence sur le métabolisme du cholestérol.

Nous avons essayé de mettre cette influence en évidence : nous avons dosé le cholestérol sanguin chez 6 sujets Cochinchinois dont 4 vivent au Tonkin depuis 4 ans, 1 depuis 3 ans et 1 depuis quelques mois seulement, mais a résidé auparavant 7 ans en France.

Ces sujets, âgés de 23 à 26 ans, ont conservé au Tonkin la même alimentation qu'en Cochinchine. Nous avons trouvé des taux élevés : 2,41, 2,80, 1,90, 2,37, 2,81, 2,41, soit un taux moyen de 2 g. 45 : ce sont là des taux élevés; nous ne pouvons savoir quelle est la part d'influence due au climat ; mais il est curieux de constater que la valeur la plus forte s'observe chez le sujet qui a vécu 7 ans en France et la valeur la plus faible chez celui qui a vécu le moins longtemps au Tonkin (3 ans).

Le taux moyen des esters est de 1,28 et le rapport $\frac{\text{esters du cholestérol}}{\text{cholestérol total}}$ a une valeur moyenne de 0,51 (avec des valeurs extrêmes de 0,46 et 0,57, c'est-à-dire un rapport d'un façon générale un peu inférieur au rapport normal observé au Tonkin (0,55).

Toutefois cette expérience n'est pas la preuve que le climat

intervient seul. Nous ne pourrions conclure en ce sens car ces 6 sujets, qui sont des étudiants, ont sûrement une alimentation plus riche que les sujets de nos précédentes catégories. Et sans connaître la cholestérolémie de l'Annamite de Cochinchine bien nourri, on est en droit d'admettre qu'elle est supérieure à celle de l'indigène des classes pauvres.

*
* *

En résumé, nous trouvons chez l'Annamite normal au Tonkin :

— Un taux de cholestérol total comparable à celui de l'Européen.

Chez nos *80 sujets robustes*, nous obtenons un *taux moyen de 1 g. 59* avec des écarts extrêmes de 1 g. 11 et 2 g. 17.

Chez nos *30 sujets indigents*, nous obtenons un *taux moyen de 1 g. 72* avec des écarts extrêmes de 1 g. 31 et 2 g. 29.

Une insuffisance hépatique sans signes cliniques, très fréquente chez l'indigène, peut expliquer la valeur plus élevée de cette dernière moyenne.

— Une valeur normale du rapport $\frac{\text{esters du cholestérol}}{\text{cholestérol total}}$ plus faible que celle de l'Européen.

Chez nos *26 sujets robustes*, nous obtenons un *taux moyen de 0 g. 55* avec des valeurs extrêmes de 0 g. 40 et 0 g. 72.

— Il est vraisemblable que la cholestérolémie de l'indigène des pays tropicaux est conditionnée non seulement par l'alimentation, par l'état général, mais aussi par le climat.

Institut Pasteur de Hanoï.

Bibliographie

1. Montel (L.-R.). — Étude de Pathologie annamite en Cochinchine. *Bull. Société de Pathologie exotique*, n° 6, juin 1924.
2. Borel, Pons, Advier-Guillerm. — Cholestérinémie et glycémie dans le paludisme en Cochinchine. *Annales de l'Institut Pasteur*, n° 2, février 1926.
3. Bordes (L.-A.) et Nguyen-Van-Lieng. — Note sur la cholestérine et les albumines du sérum sanguin chez les paludéens chroniques de race annamite. *Bull. Société de Pathologie exotique*, n° 8, octobre 1931.
4. Ott. — Recherches sur la pathogénie et le traitement de la fièvre bilieuse hémoglobinurique. *Bull. Société de Pathologie exotique*, n° 5, mai 1932.
5. Massias. — L'hypocholestérolémie des Annamites. *Revue médico-chirurgicale des maladies du foie*, juillet-août 1934.
6. Dorolle. — Paralysie générale et troubles psychiques d'origine

syphilitique chez l'indigène de la Cochinchine. *Bull. Société de Pathologie exotique*, n° 9, novembre 1935.

7. G. Girard et H. Woltz. — La cholestérolémie chez les lépreux de Madagascar. *Bull. Société de Pathologie exotique*, n° 5, 10 mai 1933.
8. L. Velluz. — Détermination simple du rapport $\frac{\text{esters du cholestérol}}{\text{cholestérol total}}$ dans le sérum sanguin. *Bull. Société de Chimie biologique*, juin 1933, t. XV, n° 1.
9. G. Laroche, A. Grigaut et Costes. — Les variations du rapport des esters du cholestérol au cholestérol total en pathologie. *La Presse Médicale*, n° 73, 12 septembre 1934.
10. *Journal Médical Français*, février 1935.

MÉMOIRES

CONTRIBUTION AU DIAGNOSTIC DES FAUX LÉPREUX

(Deuxième mémoire).

LES MACULES DYSCHROMIQUES D'ÉPIDERMOMYCOSE

Par G. LEFROU et J. QUERANGUAL DES ESSARTS.

Après avoir traité dans un précédent article la question du diagnostic différentiel du vitiligo et de la lèpre (1), nous aborderons maintenant celle des épidermomycoses.

Voici d'abord, comme précédemment, 10 observations choisies parmi les plus typiques pour montrer l'aspect clinique du sujet.

Tous ces malades de race colorée étaient envoyés ou étaient venus spontanément aux consultations de l'Institut Prophylactique de Pointe à Pitre en vue d'infirmer ou de confirmer le diagnostic de lèpre.

Observation 180. — Van..., homme, 20 ans. Présente, disséminées sur tout le corps et particulièrement sur le thorax et les bras, une dizaine de taches hyperchromiques nettement délimitées, les unes grandes comme des pièces de 5 francs, les autres grandes comme la paume de la main. Toutes ces taches présentent une surface finement squameuse. Elles seraient venues il y a 6 mois. Aucun trouble de la sensibilité.

Mucus nasal : absence de Hansen.

Biopsie : absence de Hansen ; présence de filaments mycéliens.

Vernes péréthynol : 0.

Examen histologique. — L'épiderme est en hyperplasie. La couche cornée est très épaissie et desquame. Dans la couche desquamante, on trouve des filaments mycéliens que l'on peut mettre en évidence aux colorations électives. Les cellules génératrices sont fortement pigmentées ; le derme est normal et ne présente aucune lésion inflammatoire. Pas de bacille de Hansen.

Observation 181. — Nab..., femme, 20 ans. Au niveau du menton deux petites taches achromiques, grandes comme des pièces de 0 fr. 50 ; une tache identique au bras droit. Seraient venues il y a 3 mois. Aucun trouble de la sensibilité.

Mucus nasal : négatif.

Biopsie cutanée : absence de Hansen ; présence de filaments mycéliens.

Vernes : 24.

(1) *Bull. Soc. Path. Exot.*, mai 1936.

Examen histologique. — Hyperplasie épidermique avec couche cornée très épaissie renfermant plusieurs assises de cellules ayant conservé leurs noyaux. Les couches superficielles desquament ; on y trouve des rubans mycéliens avec quelques articles épais ayant l'aspect de massues. Les cellules basilaires restent pigmentées ; le derme est normal ; les follicules pileux et les glandes sébacées ne sont pas altérées. Pas de bacille de Hansen.

Observation 260. — Mag..., fille, 12 ans. Envoyée par le médecin inspecteur des écoles. Présente au niveau de *la queue du sourcil droit*, une petite tache achromique grande comme un pois, une autre de même grandeur au menton. Ignore la date d'apparition. Impossibilité d'obtenir des renseignements sur la sensibilité.

Mucus nasal : négatif.

Biopsie cutanée : absence de bacille Hansen ; présence de filaments mycéliens.

Vernes : o.

Examen histologique. — L'épiderme est atrophié et réduit à quelques assises cellulaires. Dans les couches superficielles on trouve quelques filaments mycéliens. Le derme est normal sans lésions inflammatoires. Absence de Hansen.

Observation 278. — Dangl..., homme, 32 ans. A la face externe du bras gauche une demi-douzaine de taches achromiques à bords serpigineux, les plus grandes sont comme des pièces de 5 francs. Seraient venues il y a 4 mois. Aucun trouble de la sensibilité.

Mucus nasal : négatif.

Biopsie : absence de bacille Hansen ; présence d'un feutrage de filaments mycéliens.

Examen histologique. — L'épiderme est aminci et repose sur une basale aplanie par suite de la disposition des papilles du derme. La couche cornée est très épaissie et renferme de nombreuses cellules ayant conservé leurs noyaux. On y trouve des fragments irréguliers de mycélium et de petits points réfringents ayant l'aspect de spores. Les cellules basilaires sont en partie dépigmentées. Le derme est normal sans lésions. Pas de bacille Hansen.

Observation 315. — Cap..., fille, 15 ans. Présente sur le côté gauche du menton une tache hypochromique à bords irréguliers, grande comme une pièce de 5 francs. A la joue gauche petites taches hypochromiques en gouttes. Seraient venues il y a 3 mois. Pas de troubles de la sensibilité.

Mucus nasal : négatif.

Biopsie : absence de bacille Hansen ; présence de filaments mycéliens.

Examen histologique. — L'épiderme est irrégulier, les couches cornées sont épaisses et desquament en écailles, parmi lesquelles on trouve des éléments mycéliens filamenteux ; le derme est scléreux sans lésions inflammatoires. Le poil et les glandes sont normaux. Pas de bacille Hansen.

Observation 317. — Rich. Suz..., fille, 12 ans. Présente couvrant le menton une tache hypochromique à bords figurés, une autre au-dessus de la racine du nez de la grandeur d'une pièce de o fr. 50. Seraient venues il y a un an. Pas de trouble de la sensibilité.

Mucus nasal : négatif.

Biopsie : absence de bacille HANSEN ; présence de filaments mycéliens.
VERNES : 0.
Examen histologique. — L'épiderme est atrophié et surmonte une couche basale aplanie et très pigmentée. La couche cornée desquame et renferme des fragments de mycélium. Le derme est scléreux sans lésions inflammatoires. Les follicules pileux ne sont pas altérés. Pas de bacille HANSEN.

OBSERVATION 318. — RICH. Viol..., fille, 11 ans, sœur de la précédente. Au niveau du menton, trois taches hypochromiques de la grandeur d'une pièce de 2 francs ; une quatrième au niveau du sillon naso-jugal gauche. Seraient venues il y a un an. Pas de troubles de la sensibilité.
Mucus nasal : négatif.
Biopsie : absence de bacille HANSEN ; présence de filaments mycéliens.
VERNES : 0.
Examen histologique. — Épiderme aminci avec cellules basales en partie dépigmentées. Les couches cornées sont très épaissies et desquament. Présence d'éléments mycéliens dans les couches superficielles. Le derme est scléreux sans lésions inflammatoires. Les glandes sudoripares et sébacées ne sont pas altérées. Pas de bacille HANSEN.

OBSERVATION 349. — SAM..., femme, 61 ans. Présente au niveau du sillon naso-jugal gauche une tache hypochromique s'étendant sur la moitié de la joue et délimitée par un rebord festonné. Serait venue il y a 12 ans. Pas de trouble de la sensibilité.
Mucus nasal : négatif.
Biopsie : absence de bacille HANSEN ; présence de filaments mycéliens.
Examen histologique. — Épiderme atrophié et dyskératosique. Les couches basilaires sont particulièrement dépigmentées. Dans la couche cornée desquamante, on trouve des filaments mycéliens. Le derme est scléreux. Pas de bacille HANSEN.

OBSERVATION 377. — SYLV..., garçon, 9 ans. *Présente à la queue du sourcil* gauche, une petite tache hypochromotique en croissant grande comme une pièce de 1 franc, sur les ailes du nez, taches identiques. Pas de renseignements sur la date d'apparition. Aucun trouble de la sensibilité.
Mucus nasal : négatif.
Biopsie : absence de HANSEN ; présence de filaments mycéliens.
VERNES : 82.
Examen histologique. — Aplasie épidermique avec desquamation des couches cornées dans lesquelles on trouve quelques éléments mycéliens irréguliers. La basale est pigmentée sans lésions inflammatoires. Pas de bacille HANSEN.

OBSERVATION 382. — ABD..., fille, 13 ans. Présente dans l'angle naso-jugal droit, débordant de chaque côté une tache achromique à bords serpigineux qui serait survenue il y a 2 ans. Aucun trouble de la sensibilité.
Mucus nasal : négatif.
Biopsie : absence de bacille HANSEN ; présence de filaments mycéliens.
Examen histologique. — Épiderme dyskératosique avec desquamation des couches cornées. Cellules basales partiellement dépigmentées. Fragment de mycélium au milieu des couches cornées. Derme non altéré. Pas de bacille HANSEN.

Commentaire

Examen clinique. — L'affection qui atteint les enfants comme les adultes est caractérisée par des taches dépigmentées le plus souvent, tranchant plus ou moins par leur couleur jaunâtre sur la teinte foncée des téguments, mais il peut exister aussi des macules hyperpigmentées apparaissant alors comme plus ou moins noirâtres.

Leur forme et leurs dimensions sont extrêmement diverses, en gouttes, en pièces de monnaie, en plaques plus ou moins étendues avec des contours festonnés polycycliques, géographiques ; les diverses configurations se rencontrent chez le même sujet.

A la vue, les taches sont d'ordinaire lisses ; l'aspect furfuracé, qui semblerait plus conforme à l'étiologie mycosique, est beaucoup moins fréquemment rencontré ; les taches ne présentent aucun relief, aucune infiltration et il est impossible au palper de les déceler les yeux fermés. Elles peuvent siéger en des points variés du corps ; mais elles semblent avoir une prédilection pour le haut du corps et particulièrement le visage (région mentonnière, et naso-malaire, elles ne sont pas rares au niveau du sourcil). En général, la présence des taches ne donne lieu à aucun prurit et aucun trouble réel de la sensibilité ne peut aussi être constaté. La durée de l'affection est fort longue ; elle reste stationnaire et ne progresse que lentement.

Examen bactérioscopique. — Les frottis de mucus nasal et de biopsie cutanée ne montrent aucun B. de Hansen. Par contre en malaxant les fragments épidermiques sur une lame et en colorant par les procédés habituels l'examen microscopique met en évidence des filaments mycéliens courts, flexueux, ramifiés, cloisonnés ; certains ont l'aspect de massue. Les filaments ressemblent à ceux du *Microsporon furfur* ou *Malassezia furfur* agent du *Pityriasis versicolor*.

Examen histologique. — Les lésions n'atteignent que les couches superficielles de l'épiderme qui, microscopiquement, présente la marque d'une desquamation plus ou moins accusée. Des éléments mycéliens se rencontrent exclusivement localisés dans les couches cornées et les squasmes. Ils sont en général allongés, rubanés, mais peuvent présenter des formes courtes et incurvées, d'autres plus rares ont l'aspect de massues. Dans certaines préparations, on trouve parmi les filaments mycéliens des petits points réfringents qui semblent être des spores.

Malgré l'aspect achromique des lésions, on constate que le pigment mélanique est toujours assez abondant dans les couches profondes de l'épiderme. Le derme ne présente pas de lésions inflam-

matoires ; les glandes sudoripares et sébacées et les follicules pileux ne sont pas altérés.

Examen sérologique. — Vu les résultats positifs donnés par les examens bactérioscopiques et histologiques, l'examen sérologique n'est plus d'aucun appoint. Le VERNES est normal ou pathologique suivant le terrain sur lequel s'est développée la mycose, la syphilis ne jouant pas comme cause prédisposante.

Diagnostic étiologique. — La présence de filaments mycéliens dans les frottis épidermiques et dans les coupes histologiques permet de poser sans conteste le diagnostic d'épidermomycose.

Les contingences de notre installation ne nous ont pas permis de cultiver les champignons en cause ; les tubes des milieux classiques de SABOURAUD ensemencés avec de minces fragments cutanés ayant été rapidement envahis par des moisissures banales particulièrement abondantes dans les pays tropicaux, chauds et humides. La question est donc à reprendre, mais le simple aspect microscopique permet de penser qu'il s'agit de champignons du type *Microsporon furfur* ou *Malassezia furfur*, agent du *Pityriasis versicolor*.

C'est JEANSELME qui, en 1904, attira pour la première fois l'attention sur les dyschromies cutanées des sujets de race jaune, par un parasite rappelant le *Microsporon furfur*. JEANSELME baptisa cette affection « Achromie parasitaire de la face et du cou à recrudescence estivale ». En 1905, CASTELLANI décrivit la même affection sous le nom de *Tinea flava* ou *Pityriasis versicolor flava*. Beaucoup plus tard, en 1922, FONTOYNONT et CARROUGEAU montrèrent que les deux maladies étaient identiques entre elles et identiques au « hody-petsy », au « Holamena », au « tapano » de Madagascar (2).

Il semble aussi, d'ailleurs, que l'affection connue à La Guadeloupe sous le nom de « lota » doit s'appliquer aussi à des macules mycosiques mais, faute de précision, ce nom est donné le plus souvent à toutes les macules dépigmentées.

Il n'est pas sans intérêt de rappeler qu'une récente étude de CLÉMENT-SIMON (3) attire l'attention sur des cas d'achromie parasitaire rencontrés maintenant en France depuis la mode des bains de soleil et qui sont dus aussi à *Malassezia furfur*. A côté du *Pityriasis versicolor* à plaques de café au lait, il existe des formes achromiantes dans lesquelles on trouve le même parasite.

(1) DUBREUILH. Dermato-mycose tropicale. *Journal de Méd. de Bordeaux*, 10 juillet 1928.

(2) KEREBEL. La lèpre et le « Hody Petsy » à Madagascar. *Marseille médical*, déc. 1923.

(3) CLÉMENT-SIMON. A propos des achromies parasitaires. *Monde médical*, 1er janvier 1936.

Ces dyschromies soulèvent d'ailleurs un problème physio-pathologique non élucidé. Comment le parasite produit-il la dépigmentation ? Gougerot et son école invoquent une propriété dépigmentante du parasite, les auteurs allemands et russes pensent au contraire qu'il ne s'agit pas d'une propriété particulière du parasite. Les spores et le mycélium formeraient un filtre arrêtant les rayons ultra-violets empêchant la peau de se pigmenter.

Diagnostic différentiel. — Les malades atteints de macules dyschromiques d'épidermomycose constituent avec ceux atteints de macules de vitiligo la grande majorité des suspects envoyés au laboratoire pour le diagnostic de lèpre.

Au point de vue clinique, deux caractères méritent de retenir l'attention : l'aspect des lésions et la présence ou l'absence des troubles de la sensibilité.

En l'absence de toute autre lésion ou signe caractéristiques, il faut penser à une épidermomycose, lorsque les taches sont faiblement squameuses ou farineuses. Malheureusement, cette apparence n'est pas la règle et les lésions en cause sont plus souvent lisses que furfuracées ; il ne reste plus alors, à la vue, de différence entre les léprides et les lévurides. L'étude de la topographie des lésions n'est d'aucun secours et nous avons justement relaté les observations de macules mycosiques de la queue du sourcil, région d'élection du début des léprides.

Le renseignement clinique crucial est donné par la recherche des troubles de la sensibilité, les léprides étant par essence anesthésiques (mais il y a des exceptions comme à toutes règles) alors que les lévurides ont une sensibilité normale (dans certains cas, il a été noté une hypoesthésie légère avec ou non du prurit). Malheureusement aussi et particulièrement en milieu indigène, la recherche de la sensibilité cutanée n'est pas possible chez tous les sujets surtout lorsqu'il s'agit d'enfants. Il faut *donc avouer que le diagnostic clinique est la plupart du temps délicat et que les praticiens ont raison de faire appel au laboratoire.*

Celui-ci donne là des résultats positifs ; d'une part, les frottis épidermiques et les examens histologiques des biopsies décèlent des fragments mycéliens, d'autre part, l'examen anatomo-pathologique permet de constater *que le derme est normal sans réaction inflammatoire granulomateuse*, caractéristique de l'infection hansénienne. L'histo-diagnostic élimine ainsi la lèpre et confirme la mycose.

Au diagnostic ainsi posé, il faut ajouter l'efficacité du traitement anti-mycosique, qui peut d'ailleurs être essayé comme traitement d'épreuve. Les macules mycosiques disparaissent après des applica-

tions de pommades à divers acides : acide chrysophanique, acide salicylique, acide benzoïque (1).

C'est l'acide chrysophanique en pommade au 1/20e que nous avons utilisé couramment avec succès. Chez les femmes à peau délicate et notamment pour le visage, nous avons substitué des frictions avec la solution de Ravaut (acide benzoïque : 2 g. ; acide salicylique : 2 g. ; liqueur d'Hoffmann : 100 g.).

Il faut savoir que la guérison apparente obtenue, un traitement de sûreté suffisamment prolongé doit être institué pour mettre le malade à l'abri des récidives.

*
* *

Ainsi, en pratique coloniale, il apparaît que la clinique est la plupart du temps insuffisante à elle seule pour faire le diagnostic différentiel entre les dyschromies dues à la lèpre et celles dues aux épidermomycoses, il faut nécessairement faire appel aux procédés de laboratoire et parmi ceux-ci l'histo-diagnostic doit particulièrement retenir l'attention.

COURBES SÉROLOGIQUES CHEZ DES PALUDÉENS EN TRAITEMENT

Par F. TRENSZ

(*Premier mémoire*).

Grâce au bienveillant accueil que nous ont réservé dans leurs services M. le professeur Lebon et M. le docteur Derrieu (2) que nous tenons à remercier, nous avons pu étudier au cours des deux dernières années de nombreux paludéens hospitalisés à l'hôpital de Mustapha d'Alger. Il s'agissait tantôt de malades restant peu de temps, chez qui l'indice sérologique a confirmé le diagnostic de paludisme à titre rétrospectif ou bien permis d'éliminer ce diagnostic, et à ce point de vue la réaction a rendu d'utiles services. Ici, nous ne voudrions mentionner que les malades qui ont été suivis longtemps, par des examens répétés, qui furent inscrits sous forme de courbes sérologiques. Au début de ces études, l'indice sérologi-

(1) Un nouveau médicament le di-oxyanthranol (anaxéryl) qui donne des résultats rapides dans toutes les épidermomycoses sèches et squameuses mériterait d'être essayé.

(2) Nous gardons aussi un souvenir reconnaissant à la mémoire de M. le docteur Pelissard qui nous avait si obligeamment accueilli dans son service.

que a été déterminé à la fois par les techniques de HENRY (1) et par notre technique à la mélanine soluble (2); par la suite nous nous en sommes tenu à ce dernier procédé auquel se rapportent les chiffres que nous citons plus loin (3). Les réactions ont été recherchées une fois par semaine, à jour fixe, et lues au photomètre de VERNES. La courbe sérologique a été tracée chez 46 malades. Chez 21, le diagnostic a été posé avec certitude par la mise en évidence de l'hématozoaire (13 infections à *Pl. præcox*; 7 infections à *Pl. vivax*, et une infection à *Pl. malariæ*). Chez les autres malades, le diagnostic de paludisme a été posé avec probabilité en tenant compte des antécédents, des symptômes cliniques et de différents tests hématologiques. Pour juger de l'utilité réelle que la réaction présente dans la pratique hospitalière, nous nous sommes placé dans les conditions dans lesquelles les malades se présentent au clinicien et nous avons cherché à répondre aux questions suivantes : 1° l'établissement de la courbe sérologique est-elle utile chez les paludéens hospitalisés? dans quelle catégorie de malades l'est-elle du point de vue diagnostic, pronostic et thérapeutique ? Doit-on préférer les courbes sérologiques aux examens isolés? Dans quelles limites la courbe sérologique palustre peut-elle être comparée à la courbe sérologique des syphilitiques? A-t-on intérêt à poursuivre le traitement après les accès, sous contrôle sérologique, jusqu'à ce que le malade soit sérologiquement guéri, et peut-on espérer obtenir grâce à cette mesure la prévention des rechutes, voire la guérison au sens de la stérilisation parasitaire?

Nous avons suivi les malades aussi longtemps que possible; quelques-uns sont venus nous voir à l'Institut Pasteur après avoir quitté l'hôpital.

En classant les observations nous avons constaté, chez de nombreux paludéens, que la courbe sérologique ne réagit que pendant un certain temps au traitement; beaucoup de paludéens en arrivent, après les accès, à un certain stade où la réaction devient insensible au traitement. Cette constatation nous a servi de base pour classer les observations en trois types :

Première catégorie : l'indice sérologique devient, de positif, entièrement négatif; il ne résiste pas au traitement.

Deuxième catégorie : l'indice sérologique réagit d'abord au traitement mais y devient à un moment donné insensible; la courbe continue dès lors à évoluer en ligne horizontale.

(1) A. F. X. HENRY. *C. R. 2e Congrès intern. paludisme*, Alger, 1930, p. 750.

(2) F. TRENSZ. *Arch. Institut Pasteur d'Algérie*, t. XIII, 1935, p. 11.

(3) Nous avons adopté pour la réaction à la mélanine soluble un titre plus élevé (D. O. 120, écran vert n° 5 = 32 écran rouge) que celui qui est indiqué dans *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, n° 4, 1935, p. 513.

Troisième catégorie : l'indice sérologique est d'emblée insensible au traitement.

Les malades que nous avons pu suivre assez longtemps pour les soumettre à un traitement prolongé appartiennent à l'une ou l'autre catégorie, selon le comportement de leur indice sérologique.

Nous ne pouvons citer ici que quelques malades à titre d'exemple.

1° *L'indice sérologique devient négatif sous l'influence du traitement.*

Observation I. — Pomares J..., âgé de 34 ans, aucun antécédent de paludisme, a toujours habité l'Algérie, travaille seulement depuis 6 mois à un endroit impaludé de la Mitidja, est malade depuis 7 jours : fatigue, frissons, fièvre continue. On constate au moment de l'hospitalisation, le 20-10-34 : état de prostration, paralysie faciale avec aphasie motrice, oligurie, arythmie cardiaque, hépato- et splénomégalie (2 travers de doigt), température 40°5.

Sang : présence de *Pl. præcox ;* légère anémie (4.000.000 d'hématies), légère mononucléose (lymphocytes 48 o/o, monocytes 8 o/o) ; urée 0 g. 79, cholestérol 1 g. 18, bilirubine 20 mg. Réactions de Wassermann et de Vernes négatives. Liquide céphalo-rachidien : normal à l'examen chimique et cytologique.

Diagnostic : primo-infection à *Pl. præcox.*

Traitement. 1re série : atébrine 0 g. 30 ; plasmoquine 0 g. 02, pendant 5 jours. 3 jours de repos. 2e série : atébrine 0 g. 1, plasmoquine 0 g. 01 pendant 5 jours. 15 jours de repos. 3e série : atébrine 0 g. 30, plasmoquine 0 g. 02 pendant 5 jours.

Évolution. La température descend progressivement, en 8 jours, de 40° à 37° et se maintient normale par la suite. L'hématozoaire disparaît, après 9 jours, définitivement du sang périphérique. Les symptômes cliniques y compris les paralysies cèdent rapidement au traitement ; après 3 semaines l'état général est suffisamment bon pour que le malade puisse quitter l'hôpital, conservant à ce moment comme seul symptôme de paludisme un indice sérologique positif. L'indice sérologique, de 110 au début, descend rapidement dans l'espace de 8 jours à 72, puis à 67 et 57.

Suites ultérieures. Après avoir quitté l'hôpital le 17-11-1934, le malade est venu nous voir à l'Institut Pasteur, très régulièrement, d'abord tous les 8 jours, puis tous les 15 jours et vers la fin tous les mois. Nous avons chaque fois recherché l'hématozoaire : il n'a plus jamais été revu ; la formule leucocytaire : elle est restée normale et l'indice sérologique qui présente une évolution intéressante. Entre le 14-11 et le 11-12, l'indice sérologique continue à descendre régulièrement de 57 à 26 et se maintient ensuite, sans traitement à ce niveau jusqu'à fin janvier. Il se produit ensuite durant le mois de février et mars une première montée printanière de l'indice qui progressivement redevient légèrement positif (45). On donne 0 g. 40 de chlorhydrate de quinine à partir du mois d'avril et pendant tout l'été, le malade étant exposé à des réinoculations. L'indice sérologique redescend, le 9 avril, aux environs de 20 et s'y maintient en oscillant entre 20 et 10 jusqu'en

automne. Il se produit alors, malgré l'absorption régulière de quinine, une nouvelle montée de l'indice sérologique qui dure jusqu'en décembre, l'indice s'élevant progressivement à 44.

En résumé : il s'agit d'une primo-infection à *Pl. præcox* qui réagit bien au traitement à l'atébrine-plasmoquine. L'indice sérologique évolue de pair avec les symptômes cliniques qui disparaissent dans l'ordre suivant : paralysie faciale, fièvre, hématozoaire, splénomégalie, mononucléose et en dernier lieu l'indice sérologique qui est le test le plus sensible.

L'indice sérologique est au début sans intérêt, les signes cliniques indiquent l'amélioration rapide. C'est après la disparition des signe cliniques qu'il a été intéressant de rechercher l'indice sérologique, permettant de contrôler les suites de l'infection. Depuis 18 mois le malade reste sans rechutes. L'indice sérologique s'est maintenu négatif sauf 2 ascensions transitoires dont une au printemps et une autre en automne 1935 coïncidant avec les saisons de la plus grande activité du paludisme. Traduisent-elles une influence saisonnière sur l'équilibre protéique du sérum, ou bien un réveil discret de l'infection qui n'aboutit pas à une rechute fébrile, rechute tardive qui, bien que rare dans les infections à *Pl. præcox*, a pu être empêchée par le traitement quinique institué à titre prophylactique?

A la même catégorie appartiennent 4 autres malades dont 2 hospitalisés pour des primo-infections à *Pl. præcox*.

2° *L'indice sérologique réagit d'abord au traitement et y devient ensuite insensible.*

Observation II. — J. Maïssa, âgé de 48 ans, de constitution faible, habite une région impaludée, a présenté une première atteinte de paludisme il y a 4 ans (accès du type tierce durant 1 mois). L'atteinte actuelle remonte à 3 semaines, elles est caractérisée par une fièvre quotidienne sans rythme. Au moment de l'hospitalisation, le 20-10-34, on constate : mauvais état général, splénomégalie (2 travers de doigt). Température : 38°. Sang : *Pl. præcox*. Anémie (3.200.000 d'hématies), formule leucocytaire normale ; urée 0 g. 40, cholestérol 1 g. 40, bilirubine 10 mg.

Diagnostic : infection à *Pl. præcox* chez un ancien paludéen.

Traitement. 1re série : atébrine 0 g. 30, plasmoquine 0 g. 02 pendant 5 jours ; 3 jours de repos ; puis une 2e série d'atébrine 0 g. 10, plasmoquine 0 g. 01 pendant 5 jours. Repos de 10 jours. Pour terminer, une 3e série des mêmes médicaments aux doses initiales, durant 5 jours.

Évolution : la température descend dès le lendemain à 37° et s'y maintient. L'hématozoaire disparaît du sang périphérique en 4 jours, la rate est redevenue impalpable après 10 jours ; l'état général ne s'améliore que lentement. L'infection reprend légèrement le 7 et le 8-11 sous forme

d'une rechute parasitaire fugace (quelques formes annulaires de *Pl. præcox*) et une légère poussée de lymphocytose relative, rechute qui n'est enregistrée ni par la courbe thermique ni par la courbe sérologique. L'indice sérologique traduit l'amélioration lente, en descendant lentement de 84 et 54 en 1 mois.

Suites éloignées. Après avoir quitté l'hôpital, amélioré mais non rétabli, le malade est venu nous voir tous les 15 jours. En même temps qu'on applique un traitement quinique (1 g. de quinine pendant 7 jours), l'indice sérologique continue à descendre de 53 à 30 et se maintient ensuite à 30 avec de légères oscillations : 30, 30, 37, 37, 40, 30, 34, bien que le traitement quinique soit poursuivi pendant 1 mois et demi.

En résumé : il s'agit d'une infection à *Pl. præcox* chez un ancien paludéen La malade réagit d'emblée peu au traitement et y devient par la suite insensible, du point de vue sérologique. En l'absence de température, il a été utile de rechercher chez ce malade, en plus des signes cliniques, l'hématozoaire, l'indice sérologique, la formule leucocytaire, qui ensemble témoignent d'une amélioration lente. Chez les paludéens à symptomatologie fruste, ce n'est pas un symptôme mais l'ensemble des critères, dont fait partie l'indice sérologique, qui donnent la mesure de l'amélioration. Parmi les malades qui présentaient une courbe sérologique analogue, nous comptons 8 anciens paludéens, présentant des réinfections ou des rechutes et une primo-infection évoluant depuis plusieurs semaines.

(Quatre infections à *Pl. præcox*, une infection à *Pl. malariæ*, une infection à *Pl. vivax* et 4 paludéens probables ; de l'un d'eux nous donnons ci-après l'observation). Chez ces malades nous constatons que l'indice sérologique descend d'abord, sous l'influence du traitement, plus ou moins loin, pour se stabiliser ensuite à un certain niveau qui est essentiellement individuel, la réaction restant douteuse, légèrement positive ou fortement positive. Le traitement d'épreuve, poursuivi pendant 1-2 mois en moyenne, est resté, à ce stade, sans effet sur la courbe sérologique.

Observation III. — Kebaïli Omar. Indigène, âgé de 33 ans, habite depuis 13 ans une région impaludée ; présente depuis plusieurs années, en été, des accès fébriles, particulièrement intenses il y a 2 ans, survenant à ce moment tous les 2 jours ; prend tous les étés, mais irrégulièrement, de la quinine ; cette année, au mois d'août 1934, rechute fébrile durant une huitaine de jours ; depuis ce moment divers troubles se sont installés et sont allés en s'accentuant : ballonnement abdominal, troubles digestifs, faiblesse, incapacité de travail. Hospitalisation le 31-10-34. On constate : amaigrissement assez prononcé, teint pâle terreux, ventre ballonné ; hépatomégalie (2 travers de doigt), splénomégalie (5 travers de doigt). Ponction de la rate : absence de l'hématozoaire et des corps de Leishmann. Sang : absence de l'hématozoaire, la recherche étant poursuivie pendant plusieurs jours de suite. Anémie

(2.500.000 hématies ; leucocytes : 3.600). Mononucléose : 10 o/o monocytes ; 41 o/o lymphocytes. Hyperprotéinémie avec inversion du rapport sérum-albumine/sérum-globuline : protéines totales 99 o/o, sérum-globuline 57 o/o, sérum-albumine 42 o/o. Bilirubine 6 mg. 6, cholestérol 1 g. 35 ; urée 0 g. 25. Urines normales. L'indice sérologique palustre est fortement positif : 231.

Diagnostic de probabilité : paludéen de réinfection.

Traitement : atébrine 0 g. 30, plasmoquine 0 g. 02 pendant 7 jours.

Évolution : pendant le séjour à l'hôpital, entre le 31-10 et le 2-11-34, l'état général est stationnaire. Le malade est venu ensuite nous voir à l'Institut Pasteur où nous avons continué le traitement par la quinine, en donnant deux fois par mois pendant 7 jours 1 g. de quinine *per os*. Il se produit une amélioration manifeste, mais lente. La rate devient impalpable le 26-12. A partir du 15-1-35, la formule leucocytaire est trouvée normale, en même temps que le chiffre des hématies. Les protéines sanguines ont repris leurs proportions normales le 26-2-35 (albumines totales 81 g., sérum-globuline 34 g., sérum-albumine 46 g., technique de Merklen, Le Breton et Adnot). L'indice sérologique est rémittent pendant le séjour à l'hôpital (231, 199, 237) ; il descend seulement après la 1re série de quinine, à 172, et continue ensuite à descendre régulièrement : 135, 139, 131, 107, 103, 110, 113, 108, 100, 106, pour atteindre au mois d'avril, à peu près 2 mois après la disparition des autres signes cliniques et hématologiques, le chiffre 93. Pendant l'été le malade a pris irrégulièrement de la quinine (un comprimé de 0 g. 20 par jour) et n'a pas présenté d'accès. Le 3-1-36 nous l'avons revu en bon état, sans aucun signe hématologique ou clinique de paludisme. L'indice sérologique est au même niveau que l'année passée, à 85.

Chez ce malade, il a été utile de tracer la courbe sérologique, en l'absence de l'hématozoaire, d'autant plus que l'indice sérologique était très élevé comme nous ne l'avons rencontré dans aucune maladie en dehors du paludisme et du kala-azar, cette dernière affection n'entrant pas ici en ligne de compte. L'indice étant très élevé, on a pu en déduire qu'il s'agissait probablement d'un malade réinfecté et que le rétablissement organique serait long à se faire. La courbe sérologique a été, de même, utile d'un point de vue thérapeutique ; elle a enregistré l'amélioration organique plus tôt et avec plus de sensibilité que les autres signes (état général, volume de la rate, nombre d'hématies, formule leucocytaire, équilibre protéique).

L'observation est typique pour les paludéens réinfectés, porteurs de gros foie et de grosse rate (1) qui se rencontrent fréquemment en Algérie. Nous comptons 13 malades présentant les signes caractéristiques de cette forme clinique du paludisme et qui avaient tous un déséquilibre protéique très prononcé : protéines totales en quantité normale ou légèrement augmentées (technique de dosage

(1) G. Aubry et Dumolard. *Algérie médicale*, 1932, p. 349.

d'Adnot (1)); augmentation de la sérum-globuline et diminution de la sérum-albumine ; inversion du rapport sérum-albumine/globuline ; les globulines sont très instables dans l'eau distillée. Les réactions de Chopra et de Gathé sont positives chez 4 malades (leucogel en quelques instants à une demi-heure) et douteuses chez 3 autres. L'indice sérologique est chez tous ces malades très élevé, entre 170 et 341 ; chez 4 malades entre 250 et 341, c'est-à-dire aussi élevé que dans le kala-azar. Le tableau humoral de ces malades présente une parenté frappante avec celui de la leishmaniose viscérale ; on observe tous les degrés intermédiaires entre l'équilibre humoral du paludisme et celui du kala-azar qui ne se distinguent à l'heure actuelle que par le degré des troubles en question.

Chez tous ces malades, l'établissement de la courbe sérologique a été utile. Chez 3 malades, le traitement antipalustre n'a eu aucun effet, ni clinique, ni sérologique ; chez 3 autres la courbe sérologique, d'abord favorablement influencée par le traitement, est devenue stationnaire et insensible au traitement par la suite. Chez 6 malades, la courbe sérologique est régulièrement descendue ; mais ces malades n'ont pu être suivis jusqu'au bout. Chez un malade l'indice sérologique, de fortement positif au début, est devenu entièrement négatif.

3° *L'indice sérologique évolue d'emblée en plateau.*

Les malades chez qui l'indice sérologique est d'emblée stationnaire et réfractaire au traitement se subdivisent en deux groupes nettement distincts. Il s'agit d'une part de malades atteints de paludisme aigu, ayant l'hématozoaire dans le sang périphérique, chez lesquels le traitement a été inopérant ; d'autre part d'anciens paludéens, que nous supposons être des prémunis.

Observation IV. — Belouli Sabraoui, âgé de 21 ans, habite une région palustre ; aurait eu du paludisme il y a 10 ans ; la maladie actuelle remonte à 2 mois ; elle a débuté par une fièvre continue avec vomissements bilieux et continué par des accès du type tierce, traités par 1 g. 50 de quinine absorbés pendant 10 jours de suite. A l'hospitalisation, le 27-10-34, on constate : assez mauvais état général, teint pâle, foie et rate de volume normal, température 37° ; sang : anémie (2.800.000 d'hématies) ; nombre et équilibre leucocytaire normal ; urée 0 g. 47 ; bilirubine 10 mg. ; cholestérol 0 g. 75. Urines normales.

Évolution : dès le lendemain, accès fébrile violent ; *Pl. præcox* dans les frottis de sang ; le malade reçoit pendant 5 jours : atébrine 0 g. 30 et plasmoquine 0 g. 02. Trois jours après la fin du traitement la fièvre se rallume en évoluant par petits accès quotidiens durant 5 jours. Le

(1) A. Adnot. *Thèse*, Strasbourg, 1931.

malade quitte l'hôpital le 24-6 au moment où une troisième rechute thermique commence à se dessiner. Les parasites sont présents au début, les 30-10, 31-10 et 3-11. Ils ne réapparaissent ensuite, sous forme de petites formes annulaires, que le 9-11 la veille de la première rechute fébrile. L'indice sérologique reste stationnaire à 61 (en mettant à part deux baisses momentanées dues à ce que le prélèvement a été fait près d'un accès fébrile).

Il s'agit d'un malade atteint de rechutes à *Pl. præcox* ne réagissant pas au traitement à l'atébrine-plasmoquine. L'inefficacité du traitement se traduit dans la réapparition des parasites, les rechutes thermiques et l'état stationnaire de l'indice sérologique. L'indice sérologique, tout en s'ajoutant aux autres signes cliniques, a été chez ce malade d'un intérêt secondaire, étant donné que la courbe thermique et la courbe parasitaire renseignaient suffisamment. Le malade peut être mis en parallèle avec trois autres malades (une infection à *Pl. vivax* et deux infections à *Pl. præcox*) présentant entre eux certains symptômes en commun : 1° des rechutes parasitaires et thermiques fréquentes, en dépit du traitement; 2° une très faible réaction splénique (absence totale de splénomégalie chez 2 malades) ; 3° la formule leucocytaire, normale chez 2 malades, n'accuse qu'une très faible mononucléose chez le troisième ; 4° un indice sérologique particulièrement bas (51,38 et 53). L'un de ces malades a pu être suivi pendant 8 mois (*Pl. vivax*). Malgré 4 séries de traitement à la quinine et à l'atébrine, le malade a fait 4 rechutes fébriles et de nombreuses rechutes parasitaires fugaces. Il n'a jamais présenté de splénomégalie. L'indice sérologique a été particulièrement bas. De 51 au début, il est devenu 9 fois passagèrement négatif pour remonter après les rechutes. A un moment donné les réactions du malade ont changé. L'indice sérologique s'est brusquement relevé, de 11 à 88, dans l'espace de 8 jours ; de là il est lentement et progressivement redescendu en même temps que les parasites ont disparu du sang périphérique et que la fièvre a cessé. Pour interpréter le tableau sérologique et clinique de ces 4 malades nous formons une hypothèse. Le manque de réactivité est chez eux évident. On peut l'attribuer à un état d'anergie des moyens de défense que beaucoup d'auteurs localisent, à l'heure actuelle, dans le système réticulo-endothélial. Cet état d'anergie expliquerait la tendance aux rechutes, la faible réaction splénique et leucocytaire et, selon nous, également la valeur particulièrement basse de l'indice sérologique (1). Chez ces malades, les tests organiques (splénomégalie, formule leucocytaire et indice sérologique) n'ont pas donné de

(1) F. Trensz. *Bull. Soc. Path. exot.*, t. XXVIII, 1935, p. 174.

renseignements utiles (1). Henry a rencontré des malades semblables, il écrit que « certains malades sont dans un véritable état d'anergie et ne peuvent plus fournir des réactions » (2).

Observation V. — Mohamed ben Larbi, âgé de 30 ans, a travaillé dans différentes régions impaludées de l'Algérie et présenté presque tous les étés des accès fébriles. Depuis une semaine le malade est repris de fièvre. A son hospitalisation, le 9-8-34 on constate une légère splénomégalie (1 travers de doigt) un peu d'expectoration sans signe de tuberculose pulmonaire et de la fièvre (38° à 39°). Les radio- et bacilloscopies sont négatives. Sang : anémie légère (3.500.000 d'hématies) ; formule leucocytaire normale ; absence de l'hématozoaire recherché en pleine fièvre, pendant plusieurs jours de suite. De même les séro-diagnostics au groupe des bacilles typhoïdiques et du *micrococcus melitensis* sont négatifs. La réaction de Vernes à la résorcine marque 35 ; la séro-floculation palustre est au contraire fortement positive. Indice sérologique : 129. En nous basant sur l'indice sérologique, nous avons soumis ce malade à un traitement d'épreuve : 1 g. 50 de quinine en injection intramusculaire, pendant 3 jours par semaine, durant 24 jours. La température persiste et l'indice sérologique reste stationnaire. Le malade reçoit ensuite 0 g. 40 d'atébrine pendant 7 jours, sans résultat. L'indice sérologique évolue en plateau en dessinant d'assez fortes oscillations : 129, 155, 169, 179, 180, 162, 208, 183. Dans l'ensemble il monte plutôt qu'il ne descend. Le malade quitte le service non amélioré.

De telles courbes sérologiques se rencontrent couramment chez les indigènes nord-africains. On en constate même chez d'anciens paludéens n'ayant plus aucun signe clinique de paludisme, en état de prémunition. L'indice évolue d'emblée en plateau soit en ligne horizontale, soit plus souvent sous forme d'une sinusoïde, en décrivant autour d'une valeur moyenne fixe des méandres plus ou moins irréguliers.

Certains malades réagissent d'abord au traitement, mais l'indice remonte par la suite à sa valeur initiale ; chez d'autres l'insensibilité

(1) Il existe une certaine relation entre la splénomégalie et le degré d'élévation de l'indice sérologique, qui apparaît quand on calcule des moyennes.

Volume de la rate	Nombre de malades	Indice sérologique moyen
Normal	4	47
Palpable	4	62
1 4 travers de doigt	13	101
Une main	8	182
2-4 mains	7	231

(2) A. F. X. Henry. *C. R. 2e Congrès International du paludisme*, Alger, 1930, p. 750.

sérologique au traitement est quasi absolue. C'est l'existence de cette catégorie de malades qui rend l'interprétation de la réaction difficile quand on se trouve dans un pays où le paludisme est endémique et où les anciens paludéens prémunis sont fréquents. Ayant rencontré fréquemment des sérofloculations positives, en dehors de tout signe de paludisme, certains cliniciens ont pu douter de la spécificité de la réaction et de son intérêt pratique en pays impaludé.

A titre d'exemple nous avons choisi un malade ayant un syndrome fébrile indéterminé, mais non palustre. Les différentes recherches de laboratoire ont donné une seule réponse positive : la mélanofloculation est très intense.

Dans l'hypothèse formulée par certains auteurs que toute réaction positive traduit du paludisme actif et que l'hématozoaire peut être absent du sang périphérique, même en période fébrile, le malade est soumis au traitement d'épreuve qui reste totalement inefficace. La fièvre persiste, l'indice ne bouge pas. Chez ce malade la sérofloculation a conduit sur une fausse piste. Mais à vrai dire, ce n'est pas la sérofloculation qui est à incriminer, elle traduit toujours l'existence d'un trouble humoral réel, c'est plutôt l'interprétation et la mise en valeur de la réaction qui sont en question. Etant donné que la réaction est souvent positive chez d'anciens paludéens (paludéens qui rentrent dans la catégorie des prémunis) qui, au moment même, ne souffrent pas de leur paludisme et chez qui l'indice sérologique est le plus souvent totalement insensible au traitement, nous devons conclure que la constatation d'une séro-réaction positive ne justifie pas à elle seule la mise en œuvre d'un traitement ; à notre avis c'est l'ensemble des symptômes associés qui servent d'indication thérapeutique, en y comptant l'indice sérologique à titre d'un symptôme parmi d'autres. Les symptômes associés peuvent être des troubles viscéraux (splénomégalie, etc...) ; ils peuvent aussi être, comme chez ce malade, d'ordre fébrile. Toutes les fois que le malade présente de la fièvre, c'est la recherche de l'hématozoaire qui à notre avis importe seule ; car si la fièvre est de nature palustre, on retrouve l'hématozoaire à un examen attentif dans le sang périphérique, dans la très grande majorité des cas ; si l'hématozoaire est absent à des examens approfondis il y a lieu de rechercher une autre étiologique avant d'instituer un traitement d'épreuve.

SUITE A L'ÉTUDE D'UNE SOUCHE DE *TRYPANOSOMA ANNAMENSE* RENDUE RÉSISTANTE A LA TRYPARSAMIDE

Par L. LAUNOY, Mlle M. PRIEUR et A. ANCELOT

Dans un mémoire antérieur (1) nous avons apporté le résultat de recherches entreprises par nous sur l'arséno-résistance d'une souche de *Tr. Annamense*, rendue telle par des doses successives et non stérilisantes de tryparsamide, injectées au cobaye infecté par notre virus. Rappelons que dans ces conditions, nous avons observé une notable augmentation de la résistance naturelle de *Tr. Annamense*, pour cet arsenical pentavalent. Nous avons vu que cette résistance à la tryparsamide s'accompagne en même temps d'une résistance à d'autres composés arsenicaux, pentavalents et trivalents. D'autre part, nous avons montré que le virus conserve son arséno-résistance, quand il est transféré à la souris.

Les recherches que Warrington Yorke (2) et son école ont poursuivies depuis quelques années, sur le même sujet, ont montré à ces chercheurs que l'arséno-résistance de *Tr. Rhodesiense*, provoquée par l'atoxyl, s'accompagnait d'une résistance simultanée à d'autres produits, en particulier à l'acriflavine et aussi à certains composés aromatiques d'antimoine, mais pas à l'émétique ni au 205 Bayer. On conçoit combien la question revêt d'importance non seulement en ce qui concerne son point de vue académique, mais encore dans l'application pratique des résultats de son étude. Ces faits revêtent un particulier intérêt, en raison de leurs étroits rapports avec la thérapie synergique trypanocide, telle qu'elle est proposée et défendue par l'un de nous, depuis plusieurs années (3).

Nous avons donc recherché comment se comportait notre virus résistant à la tryparsamide, virus entretenu sur cobaye, d'une part, avec des composés arsenicaux différents de ceux utilisés précédemment, d'autre part : avec la gonacrine (4), avec l'antimoine-III-thiomalate de lithium et le 205-moranyl.

Nous étudions d'abord dans un premier chapitre, ce que devient la *résistance à la tryparsamide, du virus conservé sur souris et non entretenu.*

(1) L. Launoy, M. Prieur, A. Ancelot. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXVIII, 1935, p. 857.

(2) Voir en particulier : *Ann. of Trop. med. and parasit.*, vol. XXVI, 1932, p. 577 et vol. XXV, 1931, p. 313.

(3) L. Launoy. *Biologie Médicale*, vol. XXVI, n° 4, 1936, pp. 190-219.

(4) *La gonacrine longtemps considérée comme du chlorométhylate de diamino-acridine, est un mélange de : 60 o/o HCl de chlorure de 3-6-diamino-10 méthylacridinium et de 40 o/o de chlorhydrate de 3-6-diamino acridine.*

I. — Conservation de l'arséno-résistance.

Nous avons effectué le contrôle de la conservation de la résistance sur le virus résistant, régulièrement passé sur souris, *sans entretien de résistance*. Deux expériences ont été faites, l'une au 33e passage, le 26 novembre 1935 ; la seconde au 77e passage, le 18 mai 1936.

Nous ne dirons rien du premier contrôle où la résistance s'est conservée d'une façon très nette, même à la dose de 0 g. 07 de tryparsamide, injectée par voie veineuse à une souris de 20 g. Nous insistons seulement sur la deuxième expérience (contrôle du 77e passage). Dans cette expérience, les souris étaient traitées 30 heures après l'infection par voie veineuse avec 800.000 trypanosomes.

Le résultat de l'expérience avec le virus de 77e passage, a montré que jusqu'à la dose de 0 g. 04 inclus de tryparsamide, il n'y a pas de blanchiment. A partir de 0 g. 05 et jusqu'à 0 g. 07 exclus, nous avons observé un blanchiment sur 3 animaux, mais ce blanchiment est tardif, il se produit le troisième jour et la rechute apparaît dans les jours suivants. Avec la dose de 0 g. 07 nous avons obtenu sur trois souris le blanchiment d'un animal, le premier jour après le traitement ; les autres n'ont pas été blanchis. La maladie des animaux non blanchis et celle des rechutés après blanchiment, évoluent dans le même temps que la maladie des témoins non traités. Nous rappelons que la dose de 0 g. 015 est la dose habituellement stérilisante de l'infection par virus normal.

Conclusion. — La résistance à la tryparsamide, acquise expérimentalement par *Tr. Annamense*, reste intacte au 77e passage, c'est-à-dire après 10 mois de passage non entretenu. Le caractère paraît donc bien acquis.

II. — Nouvelles études sur l'arséno-résistance.

Nous avons étudié ici deux composés :

1° Un composé trivalent, type arséno, l'amino 8 : 3-diacétamido-3 : 4 dihydroxy-1 : 4 iso-oxazine-6 : 1 arsénobenzène-N'-méthylène bisulfite de sodium, dont la teneur en arsenic est de 20 0/0. Ce corps préparé par la Société May et Baker de Londres, est désigné sous le numéro 529. La dose DI^{60} est égale à 0 g. 02 pour une souris de 20 g., l'injection étant faite par voie veineuse (1).

L'activité trypanocide de ce composé, étudiée sur le *Tr. Brucei*,

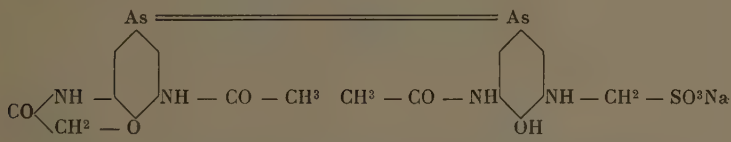
(1) *Le corps 529 M et B est encore désigné comme 848,* Gailliot.

est nette à partir de 0 g. 0003 pour une souris traitée par voie veineuse. Observés pendant 30 jours, les animaux infectés et traités par 0 g. 0003 ont laissé 33 0/0 de survivants.

Avec la dose de 1 mg., on obtient pour une observation analogue, 70 0/0 de survivants, le $\frac{C}{T}$ soit $\frac{Dc^{70}}{Dl^{60}} = \frac{1}{20}$.

Employé sur l'infection de la souris par *Tr. Congolense*, même avec la dose de 0 g. 015, ce corps n'a donné aucune disparition des trypanosomes du sang. Employé sur *Tr. Annamense*, la dose stérilisante 100 0/0 est égale à 0 g. 002, la dose stérilisante 60 0/0 est égale à 0 g. 001. Avec 0 g. 0005, on obtient, au bout de 30 jours, une seule survie sur 5 animaux. Si le $\frac{C}{T}$ déterminé en prenant comme ci-dessus la dose stérilisante 60 0/0 sur la dose toxique 60 0/0, est égal à $1/20^e$ comme dans le cas de *Tr. Brucei*, il n'en est pas moins vrai que les doses inférieures sont moins actives sur *T. Annamense* que sur *T. Brucei* (*a*).

Le 529 M. et B. a pour formule :



2° Nous avons étudié aussi l'action sur notre virus résistant d'un produit arsenical préparé, par M. Kœtschett, dans le laboratoire M. Fourneau. M. Sevaux fait état de ce produit dans une thèse récente (1). Ce corps qui nous avait été remis en mars 1931, par M. Fourneau, est l'acide 3-3′ diamino 4-4′ diphényldiarsinique, dont la formule est :

$$(NH^2)^3.(AsO^3H^2)^4C^6H^3 — C^6H^3.(AsO^3H^2)^4(NH^2)^3.$$

D'après Sevaux, la toxicité serait égale à 0 g. 10 par voie sous-cutanée, pour une souris de 20 g. A la dose de 0 g. 05, M. Sevaux dit avoir guéri 4 souris sur 7. Cette même dose de 0 g. 05 serait également régulièrement préventive (*l. c.*, pp. 48 et 50).

Dans des recherches qui remontent au 25 mars 1931, pour *Tr. Brucei* et au 11 mars 1932, pour *Tr. Congolense* (recherches effectuées à la demande de L. Launoy, par Pierre Nicolle), l'injection d'une dose de 0 g. 03 par voie veineuse, s'était montrée nettement inefficace sur des souris infectées de *Tr. Brucei*. Par contre, cette

(1) G. Sevaux. *Thèse Faculté de Pharmacie*, Paris, 1935, p. 48.

même dose avait provoqué chez deux animaux infectés par *Tr. Congolense*, un blanchiment de 7 jours chez l'un, et d'au moins 36 jours pour le second. Ainsi donc, l'acide diamino-diphénylarsinique (682 F.) paraissait avoir une certaine spécificité pour le *Congolense*, résistant comme on le sait à la tryparsamide, au trypoxyl, à l'orsanine.

L'action relativement élective (E. Fourneau), de ce composé organique poly-arsenical pour le *Tr. Congolense*, nous a incités à étudier son action sur notre *Tr. Annamense* arséno-résistant (*b*).

a) **Action de l'arséno 529** (May et Baker) **sur « Tr. Annamense » résistant.** — Nous avons vu ci-dessus que la dose stérilisante 100 o/o du 529 M. et B. sur *Tr. Annamense* normal, est égale à 0 g. 002 pour 20 g. de souris, par voie veineuse. Notre expérience du *6 janvier 1936* effectuée cette fois sur des souris infectées avec *Tr. Annamense résistant*, nous a permis d'obtenir avec la dose de 2 mg., 5 blanchiments sur 5 animaux infectés; mais dès le 5e jour après le traitement, on observe deux rechutes. Au 6e jour, tous les animaux sont rechutés. L'arséno-résistance du virus résistant à la dose 100 o/o stérilisante pour le virus normal est donc nette.

Avec les doses supérieures, seule la dose de 7 mg. nous a jusqu'à présent, et pour une courte observation de 10 jours, donné 5 stérilisations sur 5. Les doses de 6 et de 5 mg. ont blanchi les 5 animaux, mais comportent toutes deux une rechute, suivie d'ailleurs d'un nouveau blanchiment. La dose de 4 mg. comporte déjà 2 rechutes définitives sur 5 et celle de 3 mg. 5 rechutes sur 5. L'observation de cette expérience est continuée.

b) **Action du 3-3′ diamino 4-4′ diphényl diarsinate de sodium (682 F.).** — Expérience du 21 janvier 1936. — *Action sur le virus normal.* — 10 souris infectées par voie veineuse avec 250.000 trypanosomes, sont traitées 15 minutes après l'infection et par voie sous-cutanée, avec les doses de 0 g. 05 ou de 0 g. 06 pour 20 g. Chaque groupe de traitement comprend 5 souris. Avec 0 g. 05, le traitement précoce permet d'observer deux cas de stérilisation définitive, un cas de prolongation d'incubation clinique, l'invasion sanguine n'apparaissant que le 13e jour et 2 cas d'intoxication mortelle dans les 24 heures.

Avec la dose de 0 g. 06, 3 animaux furent définitivement stérilisés et 2 succombèrent par toxicité, le lendemain du traitement.

Action sur le virus résistant. — 10 souris divisées comme précédemment en deux groupes de 5. Sur les 5 animaux infectés et traités par 0 g. 05 dans les mêmes conditions que pour le virus normal, l'invasion sanguine a été retardée dans quatre cas, elle

s'est faite les 3e, 6e et 7e jours ; l'autre animal est mort par toxicité. Avec la seconde dose ; 0 g. 06, tous les 5 animaux de l'expérience succombent par toxicité.

Expérience du 28 janvier 1936. — *Action sur le virus normal.* — Sur 10 souris infectées par 250.000 trypanosomes et traitées *30 minutes* après, par la dose de 0 g. 05 on compte : 5 animaux morts par toxicité, 4 animaux dont l'incubation clinique est prolongée ; pour l'une d'elles l'invasion se fait seulement au 16e jour, pour les autres elle a lieu entre les 6e et 11e jours, enfin, un animal est stérilisé.

Action sur le virus résistant. — 10 souris infectées avec 250.000 trypanosomes sont traitées comme précédemment, 30 minutes après l'infection, avec 0 g. 05 de 682 F pour 20 g. 6 animaux meurent de toxicité et 4 présentent une prolongation d'incubation, l'invasion sanguine se faisant les 3e, 4e et 13e jours.

Conclusion

Le diamino-diphénylarsinate de sodium est toxique pour la souris de 20 g., en injection sous-cutanée, à partir de la dose de 0 g. 05. Cette dose introduite sous la peau, de 15 à 30 minutes après une infection à *Tr. Annamense* normal, a prévenu l'infection dans 3 cas sur 15. L'invasion sanguine est retardée dans 5 cas sur 15, 7 animaux meurent de toxicité.

Avec la dose de 0 g. 06, on a obtenu 3 préventions définitives sur 5 animaux. L'activité de ce composé sur *Tr. Annamense* normal est donc extrêmement faible. Ce même corps se montre encore moins efficace sur le virus résistant, puisqu'aucune prévention définitive n'a été obtenue. Cependant, même avec le virus arséno-résistant, l'incubation a été prolongée, exceptionnellement jusqu'à 13 jours. Ainsi nous pouvons dire que l'arséno-résistance du virus existe également pour les dérivés de l'acide diphénylarsinique, au moins dans les conditions où nous nous sommes placés, les seules possibles, en raison de l'obligation où nous étions d'employer pour le traitement des doses paratoxiques de 682 F, en raison de la très faible action de ce composé.

III. — Etude de la stibio-résistance de « Tr. Annamense » arséno-résistant.

Nous avons fait usage dans cette étude, de l'antimoine-III-thiomalate de lithium, dont la toxicité d'une part pour la souris ou le

cobaye et l'action stérilisante sur *Tr. Brucei* ou sur *Tr. Congolense* ont déjà été faites par l'un de nous et aussi par J. Valenza (1) et (2).

Expérience du 16 octobre 1935. — *Action sur le virus normal.* — 13 souris infectées par voie veineuse sont traitées, par la même voie *48 heures* après l'infection. On injecte par groupes de 4 animaux les doses suivantes, comptées en dixièmes de milligramme d'antimoine : 2, 3 ou 4 dixièmes de milligramme. Avec la dose de 2, on observe des blanchiments qui rechutent tous le 5e jour. Avec la dose de 3, on observe 1 stérilisation et 3 blanchiments qui rechutent au plus tard le 8e jour; avec la dose de 4, on obtient 2 stérilisations définitives et 4 rechutes respectivement les 7e, 13e et 20e jours. Le témoin meurt dans les délais habituels.

Expérience du 18 janvier 1936. — *Action sur le virus normal.* — Dans cette seconde expérience, 40 animaux infectés par voie veineuse, avec 1.250.000 trypanosomes, sont, par groupes de 10, traités *7 heures* après l'infection avec les doses de 1, 2, 3 et 4 dixièmes de milligramme d'antimoine, sous forme d'antimoine-III-thiomalate de lithium. Etant donnée la masse infectante, tous les animaux présentaient au moment du traitement, du virus circulant dans le sang. La première dose a blanchi tous les animaux, la rechute s'est faite du 2e au 10e jour. La seconde a blanchi tous les animaux, les rechutes sont comptées du 9e au 15e jour. Avec la troisième dose, on compte 1 stérilisation et 9 rechutes, qui se répartissent du 8e au 17e jour. Enfin, avec 4 dixièmes de milligramme, nous avons 8 stérilisations définitives et 2 morts par toxicité.

Action sur le virus résistant. — Avec le virus résistant, la même expérience que ci-dessus est poursuivie. Les doses de 1, 2 et 3 dixièmes de milligramme blanchissent tous les animaux, mais tous rechutent. Après la quatrième dose, on compte 4 stérilisations définitives, 4 blanchiments avec rechute, observés du 9e au 14e jour et deux morts par intoxication.

Conclusion

Rendu résistant aux composés arsenicaux, *Tr. Annamense* possède également une certaine résistance vis-à-vis de l'action trypanocide d'un composé antimonié trivalent : l'antimoine-III-thioma-

(1) L. Launoy. *C. R. Acad. Sc.*, nº 14, oct. 1934, p. 646 et *Bull. Soc. Chim. biol.*, vol. XVII, nº 7, juin 1935.

(2) J. Valenza. *Thèse Faculté de Pharmacie*, Paris, 1934.

late de lithium. Toutefois, cette résistance apparaît toute relative. Les animaux infectés, traités 7 heures après l'infection avec 4 dixièmes de milligramme d'antimoine, dose qui stérilise dans 100 o/o des cas les infections provoquées par le virus normal, ne sont stérilisés que dans 50 o/o des cas.

IV. — Essai de résistance à la gonacrine de « Tr. Annamense » arséno-résistant.

Ces expériences sur la gonacrine ont été suggérées par les travaux de Warrington Yorke (1) qui a montré que, *in vivo*, les souches de *Tr. Rhodesiense*, rendues résistantes à l'atoxyl ainsi que les souches rendues résistantes à l'acriflavine, se comportaient de la même manière vis-à-vis d'un grand nombre de composés arsenicaux ou antimoniés. En résumé, une souche atoxylo-résistante est acriflavino-résistante et vice versa.

Expérience du 17 janvier 1936. — *Action sur* Tr. Annamense *normal.* — Vingt souris sont infectées par voie veineuse et traitées 19 heures après l'infection, par groupes de 5 avec les doses suivantes : 2, 3, 4 et 5 dixièmes de milligramme. La première dose donne deux stérilisations au bout de 30 jours et 3 rechutes, les 10e et 12e jours; la deuxième dose donne 4 stérilisations après 30 jours et une rechute le 12e jour; avec la quatrième dose, soit 5 dixièmes de milligramme, les 5 souris traitées ont été stérilisées.

Expérience du 26 mars 1936 (*sur virus normal*). — Cette nouvelle expérience faite sur 20 souris infectées par voie veineuse, avec 700.000 trypanosomes et traitées par les doses de 3, 4, 5 et 6 dixièmes de milligramme de gonacrine, nous a donné des résultats moins bons que dans l'expérience précédente. Nous comptons en effet dans cette expérience seulement 8 stérilisations vérifiées le 30e jour; 3 avec la dose de 0 g. 0003, 2 avec celles de 0 g. 0004, 2 avec celle de 0 g. 0005, 1 avec celle de 0 g. 0006. Il faut ajouter que pour cette dernière dose, 3 animaux sont morts par toxicité.

Expérience du 5 février 1936. — *Action sur* Tr. Annamense *résistant.* — Cette première expérience est copiée sur l'expérience ci-dessus du 17 janvier 1936. Vingt souris traitées 48 heures après l'infection (virus d'infection = virus de cobaye, 14e passage entre-

(1) Warrington Yorke, F. Murgatroyd et F. Hawking. *Ann. of Trop. med. et Parasit.*, vol. XXV, no 2, 1931, p. 313 et vol. XXVI, no 4, 1932, p. 577.

tenu avec 0 g. 13 de tryparsamide pour 100 g. de poids) par des doses variant entre 2 et 5 dixièmes de milligramme, ont toutes été blanchies dès le lendemain ; mais pour chaque dose, le blanchiment n'a pas dépassé le 5e jour, donc 5 jours après le traitement, tous les animaux étaient rechutés. Ils sont morts d'infection très rapidement, sauf un animal qui, traité par la dose de 0 g. 0005, a fait une maladie de 25 jours.

Expériences des 26 et 27 mars 1936 (*sur virus résistant*). — L'expérience est faite sur 20 souris infectées par 700.000 trypans. Le virus infectant était du virus de cobaye, 15e passage mais qui pour l'infection des 20 souris de l'expérience, avait été passé du 10 mars au 26 mars, sur 3 souris respectivement. Nous avons remarqué dans cette expérience que le virus s'était développé plus lentement que lorsque nous pratiquons l'infection avec du virus provenant directement du cobaye. Quoi qu'il en soit, cette expérience a été divisée en deux groupes ; dans le premier, 8 souris ont reçu par groupes de deux, le traitement à la gonacrine, 24 heures après l'infection. Les doses de 3, 4, 5 et 6 dixièmes de milligramme n'ont produit aucune stérilisation ; les animaux blanchis sont rechutés les 2e et 3e jours. Dans le second groupe, 12 animaux ont reçu 42 heures après l'infection, par groupes de 3, les mêmes doses que ci-dessus. Sauf pour la dose de 6 dixièmes de milligramme pour laquelle nous avons noté un blanchiment avec rechute 24 heures après, les doses inférieures n'ont même pas blanchi les animaux traités.

Conclusions

Les souris infectées par *Tr. Annamense*, rendu résistant à la tryparsamide, succombent lorsqu'on les traite avec une dose de gonacrine au moins égale à 5 dixièmes de milligramme dose qui, dans certains cas s'est montrée stérilisante 100 0/0. Quelques animaux sont blanchis, mais les rechutes sont très rapides : 5 jours au maximum. Dans d'autres cas, les animaux ne sont même pas blanchis par la dose DI^{60}, soit 6 dixièmes de milligramme.

V. — Essai de résistance au 205-moranyl de « Tr. Annamense » arséno-résistant.

Expérience du 30 janvier 1936. — *Action sur le virus normal.* — Les essais ont été faits sur 24 souris divisées par groupes de 8. Les doses injectées ont été de 5, 6 et 7 centièmes de milligrammes

Avec les deux premières doses, nous avons compté au 30e jour, 7 stérilisations et 1 rechute, les 8e et 11e jours; avec la 3e dose, les animaux ont été stérilisés.

Expérience du 13 février 1936. — *Action sur le virus résistant* (virus de cobaye, 15e passage). — Vingt souris infectées par 800.000 trypanosomes sont traitées 24 heures après, avec les doses de 5, 6, 7 et 8 centièmes de milligramme. Avec chacune de ces doses, les animaux traités ont été blanchis, mais aucun d'entre eux n'a été stérilisé, les rechutes se sont faites dans tous les cas à partir du 9e jour et se sont étagées du 9e au 13e jour.

Expérience du 6 mai 1936 (*virus résistant*). — Trente souris infectées avec 700.000 trypanosomes par voie veineuse, du virus de cobaye (18e passage entretenu à 0,12) ont été traitées 48 heures après l'infection, par groupes de 10, par les doses de 5, 10 et 15 centièmes de milligramme. La première dose a donné deux stérilisations après 30 jours et 7 rechutes du 10e au 16e jour, un animal est mort le 22e jour sans trypanosomes dans le sang. Avec la dose de 10 centièmes de milligramme. Nous avions au 30e jour, 6 animaux stérilisés. On compte donc 4 rechutes du 12e au 19e jour. Avec la dose de 15 centièmes, même résultat : 6 animaux stérilisés au 30e jour, 3 rechutes du 16e au 19e jour, une mort sans trypanosomes.

Expérience du 23 mai 1936 (*Virus résistant*). — 15 souris sont infectées par voie veineuse par un million de trypanosomes du virus de cobaye (19e passage, entretenu à 0 g. 12); 24 heures après, le sang de ces animaux contient de 5 à 10 trypanosomes pour 100 champs. Notons ici que le développement du virus résistant est plus lent que celui du virus normal. Ces animaux groupés par 5, reçoivent comme traitement les doses de 20, 25 et 30 centièmes de milligramme par 20 g. La dose de 20 centièmes de milligramme a stérilisé tous les animaux et les doses supérieures ont donné le même résultat.

Conclusion

De ces recherches il résulte que *Tr. Annamense* arséno-résistant, entretenu sur cobaye, résiste à une dose double de la dose normalement stérilisante 100 o/o de 205-moranyl, injecté par voie veineuse. Le $\frac{C}{T}$ dans ces conditions reste encore très large. Néan-

moins, il est important de constater que le Bayer 205 ne fait pas exception à l'acquisition de la résistance polyvalente, observée chez *Tr. Annamense* tryparsamido-résistant, dont l'accoutumance a été entretenue pendant près de 10 mois.

Conclusions générales

Nous avons constaté dans ce mémoire que :

1° Une souche de *Tr. Annamense* rendue très résistante à la tryparsamide, conserve sa résistance, lorsqu'elle est régulièrement passée sur des souris neuves, *sans entretien de la résistance à la tryparsamide*. Ainsi, le virus du 77e passage est actuellement aussi résistant que le virus de premier passage.

2° Nous apportons de nouveaux exemples de la généralisation de l'arséno-résistance ainsi acquise. Les exemples sont fournis par l'étude de la résistance de notre virus à l'action d'un composé arsénoïque : l'amino 8 : 3-diacétamido-3 : 4-dihydroxy-1 : 4-iso-oxazine 6 : 1 arsénobenzène-N′ méthylène bisulfite de sodium, et à celle de l'acide 3 : 3′ diamino-4 : 4′-diphényl-diarsinique.

3° Le virus arséno-résistant possède également une certaine résistance, vis-à-vis de l'action trypanocide d'un composé antimonié trivalent : l'antimoine-III-thiomalate de lithium. Toutefois, la dose stérilisante dans 100 o/o des cas pour les infections provoquées par le virus normal, reste encore stérilisante pour les infections provoqués par le virus résistant, *mais seulement dans 50 o/o des cas.*

4° Le virus arséno-résistant présente une certaine résistance à l'action du 205-moranyl. Pour obtenir la stérilisation de 100 o/o des animaux infectés par *Tr. Annamense* résistant, il faut employer une dose triple de celle qui stérilise 100 o/o des cas d'infections provoquées par le virus normal, soit 20 centièmes de milligramme, au lieu de 7 centièmes.

5° Nos conclusions sont en accord à peu près complet, avec celles qui résultent des travaux de Warrington Yorke et de ses collaborateurs; elles s'en séparent, en ce qui concerne notre 4e conclusion. Nous trouvons en effet que notre virus résistant : à la tryparsamide, à l'atoxyl, à l'orsanine, aux arsenicaux trivalents tels que le phényl-arsino-dithiomalate de sodium, à l'arséno 529 M. et B. (étudié dans ce mémoire), ainsi qu'au diamino-diphényl-diarsinate de sodium, à la gonacrine, à l'antimoine-thiomalate de lithium, est résistant à la dose normalement stérilisante de Bayer-205. Au contraire, pour Warrington Yorke, la souche de *Tr. Rhodesiense* résistante aux composés aromatiques de l'arsenic (excepté l'arséno-phénylglycine) et de l'antimoine est sensible au Bayer-205, de même la souche résistance à l'arséno-phénylglycine est également sensi-

ble au Bayer-205. Pour nous, notre souche dont la chimio-résistance est régulièrement entretenue depuis 10 mois à chaque passage, par traitement régulier au moment de l'invasion sanguine, avec une dose de 10, 12 ou 14 cg. de tryparsamide injectée par voie péritonéale et par 100 g. de cobaye, est toujours très sensible au Bayer-205, néanmoins la sensibilité en est émoussée. Il y a loin d'ailleurs de cette hypo-sensibilité à la résistance réelle au Bayer-205, constatée par exemple sur un virus normalement résistant, comme *Tr. Congolense*.

A quel moment est apparue cette hyposensibilité pour le Bayer-moranyl? Nous l'ignorons. Nous nous proposons de suivre plus spécialement cette évolution de la chimio-résistance, de même que nous poursuivons l'étude du comportement de cette souche chimio-résistante, vis-à-vis de la thérapie synergique.

LE TROPISME DE *LEISHMANIA TROPICA* CHEZ LA SOURIS

Par L. NATTAN-LARRIER et B. NOYER

Les leishmanias qui appartiennent à la même espèce ne se localisent pas toujours dans les mêmes organes chez les différents animaux qu'elles peuvent infecter. *Leishmania donovani* (1), par exemple, atteint très souvent la cornée du chien, alors que l'on ne connaît pas la kératite leishmanienne de l'homme; cette même leishmania existe toujours dans le derme du chien et infecte beaucoup moins souvent la peau de l'homme, en ne donnant jamais, si ce n'est parfois aux Indes, des lésions ulcératives comparables à celles que l'on observe chez le chien. Chez le hamster de Chine, *Cricetus griseus*, la leishmania du kala-azar détermine toujours des lésions testiculaires qui persistent jusqu'à la mort de l'animal; chez le hamster de Syrie, *Cricetus auratus*, elle provoque des lésions testiculaires moins graves qui souvent guérissent spontanément; chez l'homme et chez le chien, elle ne cause pour ainsi dire jamais de lésions analogues. Les variations du tropisme de *Leishmania tropica*, chez les différentes espèces sensibles ne sont pas moins frappantes. Les travaux déjà anciens de Gonder, de Row, de Laveran, d'Edm. Sergent ont prouvé que le parasite qui, chez l'homme, ne se trouve jamais en dehors de la lésion cutanée et des ganglions correspondants, possède un tout autre tropisme chez la sou-

(1) L. Nattan-Larrier et S. Nougués, Les variations du tropisme de *Leishmania donovani* chez les diverses espèces sensibles. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1935, t. 119, p. 987.

ris. Gonder, Row, Laveran, Edm. Sergent ont montré, en effet, que chez cet animal *Leishmania tropica* peut déterminer des infections généralisées avec localisation dans la rate et dans le foie où existent des macrophages bourrés de parasites ; les expériences de Laveran ont établi, en outre, que le virus du bouton d'Orient passe chez la souris dans la vaginale et atteint le testicule. Mais toutes les expériences que nous venons de citer furent faites en employant des virus cultivés sur milieu N. N. N. On peut donc se demander si *Leishmania tropica* n'avait pas acquis dans les cultures un tropisme nouveau ou n'y avait pas développé un tropisme accessoire qui n'existe pas ou restent latent lorsque le virus est transmis d'animal à animal. C'est cette question que nous avons essayé de résoudre dans les expériences qui seront résumées dans ce mémoire.

*
* *

En 1932, le Pr. Martin Mayer voulut bien nous confier la souche de *Leishmania tropica* qu'il entretient à Hambourg en l'inoculant dans le derme de la souris blanche, au niveau de la queue (1). La lésion que donne cette leishmania chez la souris est un véritable bouton d'Orient caractérisé, dans les cas les plus typiques, par une ulcération arrondie ou ovalaire, large de 3 à 4 mm., plane ou limitée par des bords légèrement saillants qui, en général, ne sont pas décollés. La surface ulcérée est recouverte d'une croûte au-dessous de laquelle existe une couche de pus peu abondant. La perte de substance ne dépasse pas d'ordinaire le derme ; mais, dans des cas exceptionnels, elle peut atteindre les tendons, les muscles et même les surfaces osseuses. Parfois l'ulcération, en raison sans doute d'une infection secondaire, gagne en étendue et en profondeur : son diamètre peut être alors de 1 cm. ou même de 1 cm. 5, elle s'étend sur tout le pourtour de la queue et ses bords sont décollés ; nous avons vu dans des cas exceptionnels des lésions mutilantes se produire. Les leishmanias siègent dans la profondeur des tissus ulcérés ; elles sont rares au moment où débute la lésion ; très nombreuse du 2e au 3e mois, elles deviennent souvent moins abondantes lorsque l'ulcération est plus ancienne. Dans les cas habituels, la leishmaniose cutanée de la souris cause la mort de l'animal ; mais quelquefois la lésion se cicatrise et la guérison peut se produire. Nous avons pu constater que lorsque la plaie semble parfaitement guérie depuis 6 à 15 jours, on peut la réveiller en ponctionnant à l'aiguille des tissus cicatrisés ; l'ulcération se reforme au bout d'une dizaine de jours et les frottis permettent d'y trouver à nouveau des leishmanias incluses dans des macrophages.

(1) Nous remercions le Pr. Martin Mayer de nous avoir confié cette souche et de nous avoir fait connaître la technique employée pour les inoculations.

Une souris est inoculée à la base de la queue le *13 juin 1936*. On fait méthodiquement tous les 3 jours des piqûres d'aiguille au niveau du point d'inoculation et la lésion se développe dans les délais habituels. Le *24 octobre*, elle est en voie de cicatrisation. Le *26 octobre*, les frottis ne permettent plus de trouver aucune leishmania. A partir du *7 novembre*, alors que la cicatrisation semble achevée depuis 11 jours, on fait au niveau de la cicatrice une dizaine de piqûres que l'on répète ensuite tous les 2 jours. Le *17 novembre*, une exulcération débute au niveau où siégeait la lésion primitive ; elle ne contient encore que de rares leishmanias. Le *20 novembre*, existe une ulcération superficielle recouverte d'une croûtelle. Le *23 novembre*, l'ulcération se comble, mais on constate la formation d'un nodule sous-cutané qui, au niveau où existait l'ulcération, occupe tout le pourtour de la queue : la sérosité, obtenue par la scarification de ce nodule, contient de nombreuses leishmanias. Le *1er décembre*, la souris meurt.

Pour préparer le matériel destiné aux inoculations, on détache la croûte d'une lésion en pleine activité contenant de nombreuses leishmanias ; on lave le fond de l'ulcération avec de l'eau physiologique ; on le gratte avec un vaccinostyle ; on met le produit de ràclage en suspension dans 1 cm^3 d'eau physiologique. Le liquide ainsi obtenu est injecté à la dose de 0 cm^3 2 à 0 cm^3 5 dans le derme de la queue d'une souris. On pratique ensuite tous les deux ou trois jours cinq à six piqûres avec une aiguille flamblée, au niveau du point où a été faite l'inoculation : ces piqûres doivent être assez profondes pour laisser sourdre une gouttelette de sang ou de sérosité.

De 1932 à 1934, nous avons inoculé 23 souris : 9 sont mortes d'infection avant que la lésion leishmanienne ait eu le temps de se développer. La durée de l'incubation fut au minimum de 13 jours et au maximum de 39 jours. Dans 12 cas, les souris succombèrent du 2e au 5e mois. Dans 2 cas, la guérison se produisit. Les observations suivantes peuvent être considérées comme caractéristiques.

Une souris est inoculée le *20 octobre 1932* à la base et à la partie moyenne de la queue. Le *29 octobre*, les premières piqûres sont faites au niveau des points où ont été pratiquées les inoculations. Les *4, 7, 12, 15, 18, 22 novembre*, les piqûres sont répétées : le *22 novembre*, la sérosité qui s'écoule des piqûres contient de très rares leishmanias. Les *27 et 30 novembre*, on fait de nouvelles piqûres au point où le virus a été inoculé, à la base de la queue. Le *9 janvier 1933*, s'est formée à ce niveau une exulcération plane, arrondie, large de 3 mm., recouverte d'une croûtelle : très nombreuses leishmanias. Le *25 février 1933*, la lésion est devenue ulcérative et contient d'innombrables leishmanias. La souris est sacrifiée le *2 mars*. L'autopsie ne montre aucune lésion appréciable des viscères. La rate mesure 2 cm. de long sur 0 cm. 5 de large. Les frottis de la rate, du foie, de la moelle osseuse et des poumons ne montrent aucune leishmania. La pulpe splénique et la pulpe hépatique sont ensemencées sur milieu N. N. N. ; le *29 mars*,

la culture de la pulpe splénique se montre contaminée par des bactéries et est interrompue ; le *1er mars*, la culture de la pulpe hépatique contient de nombreuses leishmanias.

Une souris est inoculée à la base de la queue le *8 décembre 1932* avec le virus prélevé sur la souris précédente. Du *19 décembre* au *4 février*, des piqûres sont faites régulièrement tous les 3 jours au niveau du point d'inoculation. Le *8 février*, ulcération superficielle, longue de 3 mm., large de 2 mm. : assez nombreuses leishmanias. Le *17 mars*, la lésion s'est étendue, mais est restée superficielle ; sa largeur est de 7 mm. et sa longueur de 1 cm. 5 : très nombreuses leishmanias. Le *27 juin*, la lésion est devenue énorme, a gagné la région anale et la région pubienne ; elle est profonde et est limitée par des bords décollés. La souris meurt le *5 juillet*. En raison de l'état de putréfaction du cadavre, l'autopsie n'est pas faite.

Au moment où il nous avait confié le virus, le Pr. Martin Mayer nous avait signalé que, dans une certaine proportion des cas, les leishmanias ne restaient pas localisées au niveau où avait été faite l'inoculation, mais se retrouvaient dans le foie et dans la rate des souris. Nous avons pu vérifier ce fait sur 60 o/o des animaux que nous avons examinés. Lorsque les parasites avaient émigré en dehors de la lésion cutanée, dans les deux tiers des cas, on les retrouvait, en petit nombre il est vrai, sur les frottis du foie et de la rate ; dans un tiers des cas, l'examen des frottis ne permettait de découvrir aucune leishmania, mais l'ensemencement de la pulpe splénique et de la pulpe hépatique donnaient des cultures de leishmanias. Enfin, chez quelques souris qui furent sacrifiées, on trouva des leishmanias dans le foie et dans la rate et on put établir, en ensemençant le sang du cœur, que les parasites avaient pénétré dans la circulation générale.

Nos expériences, comme celles de Martin Mayer, prouvent donc que le virus de Hambourg, adapté à l'organisme de la souris, ne possède pas seulement un tropisme dermique caractérisé par l'apparition d'une lésion cutanée au point où *Leishmania tropica* a été inoculée, mais elles démontrent que ce virus est susceptible de pénétrer dans la circulation générale et de se localiser alors dans le foie et dans la rate, comme le fait *Leishmania donovani* chez les animaux sensibles. Le tropisme viscéral de *Leishmania tropica* chez la souris, observé par Gonder, Row, Laveran et Edm. Sergent, n'appartient donc pas seulement aux parasites conservés en culture, mais appartient aussi aux parasites conservés sur la souris.

*
* *

Les caractères des infections généralisées, que nous avions obtenus en inoculant le virus de Martin Mayer dans le derme de la

queue de la souris, étaient en réalité bien différents des caractères des infections généralisées qu'avaient observées Gonder et Laveran. Comme ces auteurs avaient le plus souvent inoculé leurs virus dans le péritoine de la souris, nous nous sommes demandé si, en inoculant de même le virus de Hambourg dans le péritoine de la souris, nous n'obtiendrions pas des infections plus intenses, qui ne resteraient plus latentes.

Pour observer les conditions que nous étions fixées, nous devions inoculer directement dans le péritoine de la souris le virus prélevé au niveau de l'ulcération cutanée et nous ne devions ni employer un virus de culture, ni un virus qui proviendrait de la rate ou du foie d'une souris atteinte d'infection généralisée. La technique à laquelle nous avions ainsi décidé d'avoir recours présentait de réels inconvénients. Le matériel recueilli sur une ulcération cutanée est, en effet, toujours contaminé par des germes bactériens ; inoculé dans le péritoine, il peut donc déterminer des septicémies qui tuent la souris avant que l'infection leishmanienne ait pu se développer ; dans les cas, d'ailleurs, où les souris résistent à l'inoculation de ce virus impur, elles sont atteintes d'une infection bactérienne qui, évoluant en même temps que l'infection leishmanienne, en modifie certainement les caractères.

Toutes nos souris qui survécurent à l'inoculation du virus dans le péritoine furent atteintes d'infection leishmanienne. En pratiquant des ponctions du péritoine de la souris à l'aide d'une pipette très fine, nous avons pu constater que, jusqu'au 15e jour environ et jusqu'à ce que 4 à 6 inoculations intrapéritonéales eussent été faites, l'exsudat péritonéal de la souris ne contenait que des leishmanias mal colorables, englobées dans des macrophages de taille moyenne. A partir du 15e jour, on trouvait des leishmanias qui étaient contenues dans des macrophages plus volumineux et ne présentaient aucune altération dégénérative : leurs contours étaient bien visibles ; leur noyau et leur blépharoplaste fixaient normalement les colorants ; on rencontrait, d'ailleurs, des parasites qui étaient en voie de multiplication. Du 15e au 30e jour, toutes les formes dégénérées disparaissaient et les leishmanias devenaient de plus en plus nombreuses. Enfin à partir du deuxième mois les leishmanias de l'exsudat péritonéal étaient très abondantes : les unes étaient contenues dans des cellules à noyau volumineux qui étaient soit des mononucléaires hypertrophiés, soit des cellules endothéliales du péritoine qui avaient desquamé ; les autres étaient libres. Le virus de Hambourg, comme les virus de culture, employés par Gonder, Row, Laveran et Edm. Sergent, peut donc déterminer des infections péritonéales chez la souris.

Les faits que nous avons observés semblent, en outre, démon-

trer que les infections péritonéales, causées par le virus de Hambourg, se développent plus rapidement que les infections cutanées dues au même virus. Ces infections péritonéales sont aussi plus graves que les infections cutanées et déterminent plus rapidement la mort des souris.

Chez 65 o/o des souris, que nous avons pu conserver, des leishmanias se localisèrent dans la rate et dans le foie. Dans les cas les plus remarquables, les frottis de ces organes montrèrent de nombreuses leishmanias intracellulaires : l'aspect des préparations ne différait pas alors de celui des préparations que l'on obtient en partant de la rate ou du foie d'un sujet atteint de leishmaniose viscérale. Plus souvent, le nombre des leishmania fut moins grand. Enfin, chez quelques souris, les cultures seules permirent de retrouver des leishmanias dans les viscères (1). Le virus de Hambourg, inoculé dans le péritoine de la souris peut donc se généraliser en atteignant le foie et la rate ; l'inoculation intrapéritonéale semble déterminer la généralisation du virus un peu plus souvent que l'inoculation intradermique et donne, d'ordinaire, des infections viscérales plus intenses.

Les accidents, qui ont accompagné l'évolution des infections péritonéales chez nos souris, ont toujours été plus rares et moins marqués que les accidents observés par Gonder et par Laveran. Gonder, en effet, avait noté l'apparition d'œdèmes sous-cutanés que nous n'avons jamais vus. Laveran avait observé très fréquemment des dépilations et des rougeurs de la peau de la souris qui correspondaient à l'envahissement du derme par les leishmanias ; il avait étudié des gangrènes cutanées causées par le parasite et surtout il avait décrit de remarquables lésions testiculaires. Or, sur 11 souris qui furent atteintes de leishmaniose après inoculation péritonéale du virus de Hambourg, nous n'en avons vu que 3 qui présentèrent de la dépilation ; chez une seule de nos souris survint un placard de sphacèle de la paroi abdominale ; dans un seul cas également une orchite double se produisit. Mais, pour rares qu'aient été ces accidents, ils prouvent cependant que le virus de Hambourg, inoculé dans le péritoine, conserve son tropisme cutané et peut se localiser dans le testicule, comme le virus qui fut employé par Laveran.

Pour mieux préciser l'évolution des infections péritonéales causées par le virus de Hambourg, nous citerons quelques expériences typiques.

(1) Dans tous les cas, il existait des leishmanias dans l'exsudat péritonéal ainsi qu'à la surface du foie et de la rate. Ces parasites extraviscéraux auraient donc pu, si l'on n'avait pas pris les plus grandes précautions, être ensemencés avec la pulpe des organes et faire croire à l'existence d'une infection viscérale qui, en réalité, n'aurait pas existé.

Une souris reçoit, le *11 janvier 1933*, 0 cm³ 5 de la suspension en eau physiologique du produit de râclage d'une lésion ulcéreuse contenant de nombreuses leishmanias. Les *12* et *13 janvier*, la sérosité péritonéale de la souris montre de très nombreux polynucléaires et des mononucléaires qui renferment des leishmanias en voie de désintégration. Les *17*, *20* et *24 janvier*, réinoculation intrapéritonéale. Le *25 janvier*, on trouve encore dans la sérosité péritonéale de nombreux mononucléaires chargés de leishmanias altérées, mais quelques rares leishmanias intactes et bien colorables se voient déjà dans certains macrophages. Le *28 janvier*, les leishmanias bien conservées sont devenues plus nombreuses. Le *30 janvier* et le *9 février*, une nouvelle inoculation intrapéritonéale est faite. Le *20 février*, l'exsudat péritonéal contient des leishmanias plus abondantes. Le *25 février*, nouvelle inoculation. Les *8* et *16 mars*, leishmanias assez rares. Le *17 mars*, réinoculation. A partir de cette date, l'exsudat péritonéal montre constamment de nombreuses leishmanias intactes, incluses dans des macrophages ou libres. Le *23 avril*, la souris, très amaigrie et atteinte de diarrhée, meurt en pleine cachexie. L'autopsie montre que le foie de la souris est légèrement hypertrophié (1) ; la rate, longue de 6 mm. et large de 2 mm., pèse 0 g. 5.

Une souris est inoculée, comme la précédente, le *23 février 1933*. Elle est réinoculée le *1er* et le *17 mars*. Le *23 avril*, on trouve dans l'exsudat péritonéal de rares leishmanias bien colorables, contenues dans des macrophages ou libres ; certaines de ces leishmanias sont en voie de multiplication. Le *6 mai*, 50 jours après qu'ait été faite la dernière inoculation dans le péritoine de la souris, une escarre se produit au niveau de la fosse iliaque droite ; dans les frottis, faits avec le produit de grattage des tissus sous-jacents à l'escarre, existent d'assez nombreuses leishmanias. Le *15 mai*, la souris meurt après avoir présenté un volumineux abcès de la cuisse droite.

Une souris reçoit le *11 janvier 1933*, dans la veine de la queue, 0 cm³ 5 de la suspension en eau physiologique du produit de grattage d'une lésion cutanée leishmanienne. Le *30 janvier*, les 9 et *25 février*, le *17 mars*, la souris est inoculée par voie péritonéale. Le *21 mars*, le liquide péritonéal contient des leishmanias très, très rares. Le *25 avril*, les leishmanias sont plus nombreuses, mais sont encore rares. La souris, très amaigrie, présente une dépilation sur la ligne médiane de la tête, s'étendant du museau à la partie postérieure du crâne : à ce niveau, la peau a pris une coloration d'un rose vif et est épaissie. Le testicule droit est très volumineux et les téguments qui le recouvrent sont ulcérés : la sérosité recueillie par ponction de ce testicule contient de très nombreuses leishmanias. Il existe, en outre, une ulcération de la paroi abdominale. Le *6 mai*, le testicule gauche s'hypertrophie ; on recueille, en le ponctionnant, un liquide blanchâtre qui contient des leucocytes altérés, d'abondantes bactéries de formes variées et d'assez nombreuses leishmanias. Le *15 mai*, la souris meurt. Un volumineux abcès occupe la moitié inférieure de la paroi abdominale et s'étend vers les régions inguinales droite et gauche ; le pus de cet abcès est riche en bactéries

(1) Jamais nous n'avons observé de volumineuses hypertrophies du foie comparables à celles qui ont été signalées par Gonder.

et contient des leishmanias assez abondantes. La rate et le foie ont conservé leur volume normal, mais les frottis de la pulpe de ces organes montrent un grand nombre de leishmanias.

Le virus de Martin Mayer, recueilli au niveau d'une ulcération de la queue de la souris et inoculé dans le péritoine d'une souris neuve, donne moins souvent des infections généralisées que les virus qui avaient servi aux expériences de Gonder et de Laveran ; mais nos souris ont pu, dans quelques rares cas, présenter des lésions cutanées et des orchites comparables à celles qui avaient été observées par Laveran.

*
* *

Nous avons recherché si, en passant le virus de Hambourg de péritoine en péritoine, soit en partant d'une lésion cutanée, soit en partant d'un foie ou d'une rate infectés, on ne pourrait pas lui conférer une activité qui fût comparable à celle des virus employés par Gonder et par Laveran.

Nos essais de passages, en partant d'une lésion cutanée, ne pouvaient pas donner des résultats bien satisfaisants, puisque le matériel que nous inoculions dans le péritoine de la souris était toujours riche en germes bactériens. Dans une de nos expériences, cependant, nous avons pu obtenir trois passages consécutifs du virus : l'activité du virus n'avait pas, au troisième passage, subi une modification appréciable.

Nos passages de péritoine à péritoine, en partant du produit de broyage d'une rate ou d'un foie qui contenaient des leishmanias, furent interrompus au deuxième passage par la mort de nos souris qui succombèrent à des infections bactériennes (1).

Ces essais de modification du virus par passage en série de péritoine en péritoine devraient, nous semble-t-il, être repris. Il serait indiqué de cultiver la pulpe splénique ou la pulpe hépatique des souris atteintes d'infection généralisée à la suite de l'inoculation intradermique du virus de Hambourg et celles des cultures qui seraient pures devraient être inoculées dans le péritoine de la souris. Malheureusement, après avoir conservé pendant deux ans le virus que nous avait confié le Pr. Martin Mayer, nous l'avons perdu en 1934 (2).

*
* *

(1) Aucune expérience ne fut réussie, comme on devait le prévoir, en partant de l'inoculation dans le péritoine du suc testiculaire, riche en bactéries, de la souris atteinte d'orchite leishmanienne.

(2) C'est parce que nous avons longtemps espéré pouvoir reprendre nos recherches que nous avons différé de trois ans la publication de nos expériences.

L'étude critique de nos expériences et surtout de celles de Gonder, de Row, de Laveran et d'Edm. Sergent, tend à prouver que l'action pathogène pour la souris et le tropisme de *Leishmania tropica* chez cet animal varient suivant l'origine des souches. Gonder et Laveran ont employé le virus de Tunis qui a donné très facilement des infections viscérales généralisées et qui, lorsque Laveran l'a inoculé à la souris mâle, s'est très facilement localisé dans la glande génitale. Le virus que nous a confié le Pr. Martin Mayer se rapprochait du virus de Tunis quoiqu'il infectât moins souvent le foie et la rate et atteignît rarement le testicule. Le virus de Biskra, inoculé par Edm. Sergent, n'était pas toujours pathogène pour la souris, pouvait déterminer des infections viscérales, mais ne possédait pas de tropisme testiculaire. Des trois virus dont a disposé Row et qu'il a inoculé dans les mêmes conditions, deux — les virus de Bagdad et de Cambay — pouvaient causer des infections généralisées, tandis que le troisième — le virus de Dehli —, inoculé dans le péritoine de la souris, ne la contaminait pas.

Le tropisme de *Leishmania tropica* varie suivant les espèces animales auxquelles ce parasite est inoculé, mais on doit reconnaître aussi que chez la même espèce les affinités organiques de la leishmania varient, en outre, suivant la souche employée et peut-être suivant le foyer leishmanien où cette souche a été recueillie. Ces faits, qui possèdent sans doute une portée générale, pourront permettre de mieux comprendre les relations qui unissent la leishmania du bouton d'Orient à la leishmania du kala-azar.

SUR UNE NOUVELLE TRYPANOSOMOSE ÉQUINE EN SYRIE

Considérations épidémiologiques. Essai d'identification.

Par P. SOULIÉ

Jusqu'à ces derniers temps, la seule trypanosomose équine connue en Syrie était la dourine. En 1935, il nous a été possible de découvrir, dans le sang d'un certain nombre de chevaux du Nord Syrien, un nouveau trypanosome; nous allons exposer de quelle manière nous sommes remonté jusqu'à l'origine immédiate de ce virus; puis, n'empruntant au laboratoire et à la clinique que les éléments indispensables nous aborderons un essai d'identification du parasite en cause (1).

(1) L'étude clinique, expérimentale et anatomo-pathologique de cette trypanosomose fera l'objet d'une publication prochaine.

I. — Découverte des premiers cas.

Simultanément, nous découvrons des trypanosomes sur 3 étalements de sang différents prélevés le 4 septembre 1935 par le vétérinaire lieutenant Borde sur des chevaux du 28e escadron léger stationné à Rihanie. De nouveaux prélèvements montrent que cette unité de cavalerie est infestée d'une façon assez étendue.

Origine de la contamination. — Rihanie est une localité située dans la plaine marécageuse de l'Amouk, en bordure du lac d'Antioche. Ce site, éminemment favorable aux infestations paludéennes, paraît être au premier abord le lieu de prédilection du virus. Cependant, 3 faits retiennent notre attention :

1° La maladie, suffisamment caractérisée par des symptômes constants, était auparavant totalement méconnue sur place.

2° Dans sa lettre du 19 septembre, le lieutenant Borde nous signale que tous les chevaux malades appartiennent au même peloton.

3° Les premières atteintes du mal remontent à une période comprise entre le 30 mai et le 27 juillet, pendant laquelle ce peloton a été affecté à la surveillance de la transhumance dans un quadrilatère dont les angles sont Abou-Douhour, Serakab, Maaret-el-Noman, Sendjar. Le croquis ci-joint (fig. 1) montre que cette région est contiguë au marais de Madek, auquel il devient possible d'attribuer l'origine du virus (1).

II. — Découverte de nouveaux cas.

Origine immédiate certaine du virus. — Alerté par les constatations précédentes, le vétérinaire capitaine Chevret recherche si le 27e escadron léger d'Azaz, — qui a relevé le 28e escadron dans la région d'Abou-Douhour du 19 juillet au 2 octobre — n'a pas lui aussi subi de contamination. Nous trouvons ainsi trois nouveaux cas et cette constatation vient apporter une preuve complémentaire à l'existence probable d'un foyer de trypanosomose équine dans le marais de Madek.

(1) La dépression du Madek, encore appelée Mofti Gueul, appartient au régime subdésertique des « cuvettes fermées ». Elle reçoit à la saison des pluies les eaux torrentielles du Koueik, cours d'eau du Nord Syrien, descendant des pentes Sud du Taurus, et qui traverse la ville d'Alep. Mais en toute saison elle est abondamment pourvue d'humidité grâce à des infiltrations venant de l'ouest par cheminement sur sous-sol imperméable (craie marneuse senonienne) au-dessus duquel se trouve une marne poreuse et aquifère calcaire fissuré miocène) qui permet à l'eau de remonter en surface.

Il nous restait à effectuer des prélèvements dans cette région même, pour démontrer d'une façon probante qu'elle était bien le siège du foyer initial.

Un agent sanitaire dépêché d'Alep à cet effet, ne pût effectuer qu'un nombre assez restreint de prélèvements, car il arriva sur place à une époque où le cheptel autochtone était en déplacement de transhumance. Cependant les quelques étalements de sang pratiqués nous ont permis de trouver des trypanosomes sur 3 chevaux

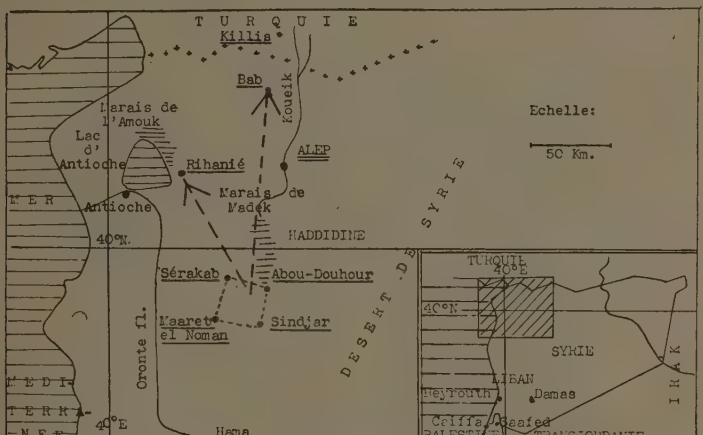


Fig. 1.

(soit la moitié des chevaux examinés, 6, et le tiers des équidés examinés, 9) ainsi que sur un chameau (pour 2 examinés). Les examens ont été négatifs en ce qui concerne 3 bovins, 2 ovins et 2 caprins.

Les sondages effectués à Rihanie et à Azaz ont été négatifs.

Le marais de Madek est bien le siège du foyer où les chevaux trypanosomés des 27e et 28e escadrons légers ont puisé la contamination.

III. — La trypanosomose du cheval de Syrie est-elle une entité morbide nouvelle?

En présence d'une affection nouvelle pour les vétérinaires militaires et civils de Syrie, il devenait intéressant de savoir si les gens du pays en avaient déjà observé les symptômes. Cette question a toujours reçu une réponse négative; il est pour le moins

curieux de noter, que dans ce pays du Proche-Orient, où la puissance d'observation des gens est proverbiale et dont la langue possède mille nuances de vocabulaire, personne n'ait pu qualifier d'une appellation spéciale l'affection qui fait l'objet de cette étude.

Le Cheikh Naef, chef de la tribu des Haddidine, qui occupe la région de Madek, interrogé sur l'état sanitaire de son cheptel, le déclare satisfaisant. Est-ce à dire que les Haddidine n'attachent pas d'importance aux déchets de leur cheptel dus, parmi bien d'autres causes pathogènes, à la trypanosomose? C'est peu probable, car, chaque année, des effectifs de cavalerie militaire séjournent dans ces parages et les constatations faites en 1935 auraient déjà été faites antérieurement, selon toute vraisemblance, si l'infestation de cette région avait existé auparavant.

Cependant, un fait particulier a été noté en 1935. Par suite des pluies abondantes et tardives, le marais était encore très étendu au moment de la transhumance et la région fut particulièrement infestée par les insectes piqueurs (mouches, hippobosques, taons, moustiques...) qui incommodèrent tellement la troupe qu'il fut question d'évacuer celle-ci.

Est-ce que cette pullulation plus intense des parasites responsables de la transmission de la trypanosomose aurait simplement donné une aire d'extension plus active à un foyer normalement restreint? Posons simplement la question et voyons après l'étude du virus si cette trypanosomose possède des parentés avec celle des pays voisins.

*
* *

IV. — Nature du virus.

Morphologiquement, l'agent causal de la trypanosomose du cheval de Syrie rappelle les formes habituelles du trypanosome du Surra (*T. evansi*) et de celui du Nagana (*T. brucei*), qu'il est bien malaisé de distinguer les unes des autres au simple examen microscopique.

Le trypanosome syrien présente les caractéristiques suivantes (fig. 2) : longueur moyenne 18 à 24 μ ; largeur : au niveau du noyau 1,5 μ ; au même niveau avec la membrane ondulante, 3 μ ; largeur au niveau du centrosome, 1 μ ; extrémité postérieure mousse, souvent en cône tronqué ; noyau ovale, allongé dans le sens de l'axe du parasite, sensiblement à égale distance des deux extrémités du corps protoplasmique ; centrosome petit, mais bien visible, situé à une distance de 1 à 3 μ de l'extrémité postérieure ; membrane ondulante en général très plissée, corps protoplasmique plus chromophile dans la partie anti-nucléaire, chargée de granula-

tions à caractères variables ; parfois vacuolé dans sa partie postérieure entre le noyau et le centrosome.

Le flagelle mesure 5 μ en moyenne. Dans de très rares cas, nous avons noté son absence (sur le cheval et sur le rat). Les formes aflagellées se caractérisent, en outre, par l'existence de vacuoles très développées à la partie postérieure, la plus volumineuse étant tangente au centrosome, et aussi par une membrane ondulante peu accusée. Mais, précisons bien qu'il s'agit là de formes excep-

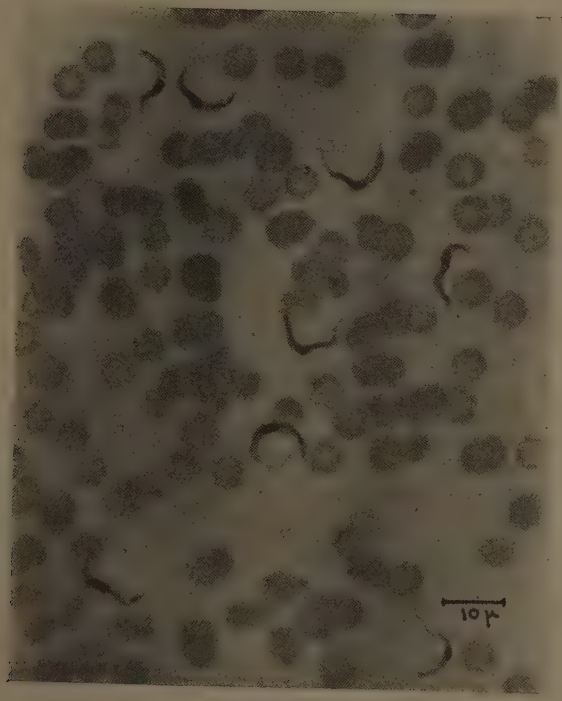


Fig. 2.

tionnelles, qui ne nous paraissent point cependant pouvoir être rapportées à un « artefact ». Sur un chien, nous avons vu des formes particulières assimilables aux « Corps latents » de Moore et Breinl, avec toutes les réserves que l'on doit attacher à de pareilles apparences.

Propriétés biologiques. — *Motilité* : ce sont les mouvements

sur place qui dominent ; les translations à travers le champ du microscope sont minimes ; ils n'ont rien de comparable à ceux de *T. lewisi*, par exemple, que nous avons observé concomitamment dans le sang de plusieurs rats inoculés.

Agglutinabilité : les phénomènes d'agglutination des trypanosomes sont très nets avec le sérum des chevaux malades ; mais ils ne sont pas rigoureusement spécifiques.

Cultures : diverses tentatives de cultures sur plusieurs milieux spéciaux sont restées sans succès.

Espèces réceptives : chez le *cheval*, la maladie naturelle dure plus de 4 mois ; nous n'avons pas pu suivre la marche de l'affection livrée à elle-même, tous nos malades ayant été traités et guéris. Il est probable que le chameau est réceptif, car, à l'examen du sang d'un chameau de la région du marais de Madek, nous avons trouvé des trypanosomes ne différant pas morphologiquement de ceux des chevaux.

La maladie expérimentale est chez le *chien* de 37 à 60 jours (incubation en général de 4 jours) ; chez le *rat blanc*, de 15 à 54 jours (incubation inférieure à une semaine, pouvant descendre à 2 jours) ; chez le *lapin*, supérieure à six mois (lésions cutanées de la face et des organes génitaux externes ; parasites toujours rares) ; chez le *cobaye*, de 57 jours (incubation de 6 jours).

Essai d'identification : L'étude clinique et expérimentale de cette maladie concourt à démontrer qu'elle est due à un trypanosome relativement peu agressif, puisque ni d'une façon naturelle, ni expérimentalement nous n'avons observé de maladie à allure franchement rapide, si nous excluons de nos statistiques un rat, qui succomba en 4 jours des suites d'une inoculation massive de virus. Mais ces données cliniques et expérimentales sont insuffisantes pour nous permettre d'identifier cette affection à l'une des trypanosomiases classiques ; les épreuves d'immunité croisée, qui servent de base à la classification de Laveran et Mesnil (1), n'ont pas encore été tentées, faute du matériel d'étude nécessaire.

Récemment, certains auteurs ont rejeté délibérément les caractères biologiques (réceptivité des animaux, réactions d'immunité, virulence, cultures...) comme étant beaucoup trop incertains pour servir de bases spécifiques. La classification de Hoare et Coute-

(1) Laveran et Mesnil. *Trypanosomes et trypanosomiases* (Masson, 1912).

LEN (1) modifiée par LAVIER (2) tient compte en premier lieu de la morphologie (3) et secondement du mode naturel de transmission. Celle-ci s'effectue avec une évolution cyclique chez l'hôte intermédiaire pour *T. brucei* (Nagana); elle s'effectue d'une façon purement mécanique pour *T. evansi* (Surra) grâce à l'intervention d'insectes piqueurs divers tels les tabanidés par exemple.

Seules les glossines (Tsé-Tsé) sont capables de permettre l'évolution cyclique d'un trypanosome dans leur tube digestif. Or, la présence de ces insectes n'est pas signalée au Levant Ce fait milite donc en faveur du rattachement du trypanosome syrien à *T. evansi*. Dans la classification très synthétique à laquelle nous venons de nous rapporter, notre trypanosome se trouve en nombreuse compagnie, puisque *T. soudanense*, *annamense*, *berberum*, *hippicum* (Panama), *venezuelense*, *guyanense* et même *T.e quinum* (mal de Caderas de l'Amérique du Sud) tombent en synonymie avec *T. evansi*.

Mais, pour examiner la question avec la rigueur qui convient, nous devons nous empresser de dire que — si cette hypothèse est exacte —, on doit trouver en Syrie de nouveaux cas de trypanosomose ailleurs que dans le Madek (4); sinon, cela impliquerait pour cette région l'exclusivité de la présence d'un vecteur convenable. L'étude entomologique de cette région s'impose donc, pour vérifier si les glossines sont bien étrangères au pays et pour confirmer ainsi, ou infirmer, un échafaudage théorique construit sur les bases de quelques faits *princeps*.

Quoi qu'il en soit, notre intention est de poursuivre nos recherches en vue d'une étude plus poussée des propriétés biologiques de ce virus, et de voir en particulier son comportement chez les sujets immunisés contre d'autres trypanosomes.

Posons maintenant la question de savoir s'il existe des foyers de trypanosomoses à proximité de la Syrie.

A Killis (en Turquie) en 1920, pendant l'occupation des Troupes

(1) HOARE et COUTELEN. Essai de classification des trypanosomes des mammifères et de l'homme basée sur leurs caractères morphologiques et biologiques. *Ann. Parasit.*, 1933, p. 196.

(2) LAVIER. Sur le polymorphisme de certains trypanosomes réputés monomorphes. *Ibid.*, p. 280.

(3) Le polymorphisme (présence à la fois de formes à flagelle libre et de formes sans flagelle libre) est admis pour *T. brucei* par HOARE et COUTELEN; il est admis pour *T. evansi* par LAVIER.

(4) Le dixième cas de trypanosomose au 28e Escadron Léger a été constaté vers le 15 janvier, soit 6 mois après le retour de la région de Madek; eu égard à la marche de l'affection dans tous les autres cas, il est peu probable que l'infestation soit restée à l'état latent pendant une aussi longue durée. Il est plus plausible d'admettre qu'il s'agisse d'une infestation récente, dont le point de départ aurait été un des chevaux malades appartenant à la même unité.

françaises, un cas de trypanosomiase a été observé ; mais l'identification d'une espèce n'a pas été faite et aucune précision n'a pu être établie sur l'origine de ce cas (1).

En Palestine, sans qu'aucun cas ait été signalé auparavant, la présence de *T. evansi* a été mise en évidence en 1919 à Caiffa, à l'occasion d'une grave mortalité chez les chameaux; en 1923, pour la première fois dans ce pays, une trypanosomiase du cheval et du mulet, rapportée au Surra, a été relatée par Stuart et Krikorian (2) dans la région de Saafed. Ces auteurs admettent une filiation entre les deux épizooties, car le chameau peut supporter une forme chronique du Surra pendant 2 et même 4 ans et se comporter comme un réservoir de virus.

En Irak, les bulletins sanitaires mensuels accusent d'une façon très fréquente des cas de trypanosomiase équine (Surra).

En résumé, si en Syrie le Surra n'a pas encore été signalé, on sait du moins qu'il existe dans les pays voisins (Palestine et Irak) où son apparition « explosive » a été observée plusieurs fois : l'analogie de l'épizootie que nous relatons et de ce que Stuart et Krikorian ont rapporté en Palestine est à souligner.

Dans les pays du Levant, les épizooties progressent de l'Est à l'Ouest, suivant les courants des échanges commerciaux et ne les remontent pas; cette constatation, établie en 1925 par le Vétérinaire-Principal Nicolas au sujet de l'épidémiologie générale des affections contagieuses du bétail de ces pays, trouverait une illustration nouvelle dans le cas présent. Car, si la Trypanosomose, que nous avons observée sur le cheval en Syrie pendant l'année 1935, est une affection d'importation, il est vraisemblable d'admettre qu'elle aurait été apportée en Syrie par des chevaux achetés en Irak, ou par des liaisons caravanières venant de ce pays où le Surra sévit enzootiquement. L'affection se serait intensifiée dans le marais de Madek en 1935 en raison de la pullulation intense des insectes piqueurs.

Sinon, il faudrait précisément voir dans cette pullulation d'insectes le facteur d'extension d'un foyer latent préexistant sans manifestations bruyantes des porteurs de virus.

Ce n'est qu'une nouvelle enquête menée sur place qui permettra de suivre le devenir du virus et de répondre à ces questions. L'arrivée de la saison des pluies et la persistance de conditions atmosphé-

(1) Compte rendu n° 714 du 7 juillet 1920 du Vétérinaire-Major Guillaumin adressé au Général Commandant Supérieur des Troupes du Levant (*Archives de la Direction du Service Vétérinaire des Troupes du Levant*).

(2) Stuart et Krikorian. Observations on *T. evansi* based on its occurence in two outbreaks of Surra in Palestine (*Transact. of the Roy. Soc. of Trop. Med. a Hyg.*, 1923, oct., vol. XVII, n° 4, p. 254).

riques défavorables jusqu'à maintenant ne nous ont pas permis de mettre ce projet à exécution.

Conclusions

1° Un foyer de trypanosomose équine a été découvert en 1935 dans le Nord Syrien (Marais de Madek).

Antérieurement cette affection était méconnue dans la pathologie locale.

2° La morphologie du parasite, l'absence (probable) de glossines, l'existence certaine de Surra dans les pays voisins (Palestine et Irak) permettent *a priori* de rattacher ce virus à *T. evansi*; mais ce n'est qu'une étude plus complète, qui permettra de conclure.

3° A ce titre, la prospection entomologique de la région du marais de Madek, la recherche des réservoirs de virus, et enfin les épreuves d'immunité croisée sont autant de problèmes qu'il importe de résoudre.

Laboratoire de recherches du service vétérinaire des troupes du Levant.

L'ANÉMIE PERNICIEUSE PROGRESSIVE ET LA CACHEXIE AQUEUSE DANS L'UNCINARIOSE

Considérations générales et aspect clinique

Par A. JOLLY

I. — L'anémie pernicieuse uncinarienne dans les milieux indigènes du Moyen-Congo.

L'anémie d'origine uncinarienne présente des modalités de degré extrêmement variables suivant l'importance et la durée de l'infestation parasitaire.

Si la forme la plus courante de l'uncinariose se traduit par une anémie bénigne ou moyenne, sans apporter de bien intenses perturbations à l'organisme, on trouve cependant, dans les milieux à endémicité parasitaire très forte, des cas fréquents d'anémie grave provoquée par ces parasites.

Ils se traduisent par une anémie progressive de caractère pernicieux, cliniquement identique au type décrit sous le nom d'anémie de Biermer, dont elle a le caractère aplastique et qui entraîne une véritable cachexie aqueuse. L'évolution de cette anémie est

fatale si l'on n'arrive pas par une thérapeutique efficace à éliminer les ankylostomes qui en sont la cause.

Cette évolution grave de l'uncinariose, décrite en particulier par les Américains et les Hollandais, ne paraît pas avoir retenu de la même façon l'attention des auteurs Français. Cependant l'anémie pernicieuse uncinarienne n'est pas rare dans les milieux indigènes de certaines de nos Colonies, et nous avons eu l'occasion d'en étudier de nombreux cas à l'Hôpital Général de Brazzaville au cours des années 1933, 1934 et 1935.

Nous avons réuni ici les observations des cas suivis d'une façon complète à l'hôpital, particulièrement à partir du mois de novembre 1934 où nous avons systématiquement poursuivi l'étude de ces anémies. Ces observations permettent de prendre une vue d'ensemble des caractères de l'anémie uncinarienne dans ses formes graves.

II. — Notions épidémiologiques.

a) *Fréquence des cas d'anémie grave par rapport à la population :* Le nombre des cas d'anémie grave uncinarienne observé dans la population indigène de Brazzaville est relativement grand ; au cours des mois de novembre et décembre 1934 et de janvier 1935 dix grands anémiques sont entrés en traitement à l'Hôpital, et la même proportion fut observée aux autres époques de l'année.

Il est difficile de dire, en l'absence de statistique, quelle était la proportion de ces anémies à l'ensemble de la population et à l'index général d'infestation parasitaire ; cependant il apparaît que le nombre d'individus porteurs d'œufs d'ankylostomes est très élevé, atteignant 40 à 50 o/o de la population.

b) *Fréquence des cas d'anémie grave par rapport à l'âge.* — Le plus grand nombre de cas se rencontre chez les jeunes enfants. A titre d'exemple, sur les dix malades entrés à l'hôpital au cours du trimestre novembre-janvier 1935, on comptait 8 enfants et seulement 2 adultes.

Leur âge respectif se répartissait ainsi : 1 enfant de 6 mois, 1 enfant de 2 ans, 1 enfant de 3 ans, 2 enfants de 4 ans, 1 enfant de 6 ans, 1 enfant de 7 ans, 1 enfant de 10 ans, 1 adulte de 40 ans, 1 adulte de 50 ans.

Si les enfants paraissent particulièrement sensibles à l'action des ankylostomes, il ne semble pas que ce soit tant parce que leur résistance est moindre que celle de l'adulte, que parce qu'ils sont beaucoup plus soumis aux grosses infestations que ceux-ci.

Les petits enfants indigènes de cette région sont infestés d'ankylostomes à partir du moment où, encore nourris au sein, ils com-

mencent à se traîner par terre, et, c'est dans les premières années jusqu'à 6 ou 8 ans (âge où les enfants quittent leur mère) que l'on observe les plus fortes infestations parasitaires. Ces enfants se trouvent en effet dans les conditions optima d'infestation, s'amusant à barboter dans la boue de la courette qui entoure leur case, dans un coin de laquelle est ménagée une fosse, non étanche, qui sert de feuillée à toute la famille.

Pour que les troubles causés par les ankylostomes deviennent graves, il faut non seulement une infestation considérable, mais aussi prolongée sur une longue durée. Dans les groupements d'enfants surveillés médicalement, comme ceux des Ecoles et des Missions, si l'on trouve un fort pourcentage d'enfants parasités, dont quelques-uns abondamment, on n'observe jamais de cas d'anémie prononcée, car les sujets infestés sont systématiquement soumis à la déparasitation.

Au contraire les formes graves d'ankylostomiase se rencontrent chez les enfants plus jeunes, n'ayant pas atteint l'âge scolaire, qui échappent ainsi à la surveillance méthodiquement organisée et ne sont conduits à l'hôpital que lorsque les troubles anémiques sont suffisamment développés pour inquiéter leurs parents. Aussi la mortalité du jeune âge par anémie pernicieuse uncinarienne est-elle considérable dans la population indigène de Brazzaville.

Chez les adultes les conditions d'infestation massive n'existent pas au même degré, et les cas d'anémie pernicieuse sont beaucoup plus rares, en dehors même de tout contrôle médical, lequel est bien difficile à organiser d'une façon efficace, pour toute la catégorie des adultes qui ne sont pas embrigadés à un titre quelconque dans des formations européennes (fonctionnaires, tirailleurs, travailleurs). Mais il convient de signaler que c'est chez ces indigènes libres que l'on trouve uniquement les cas graves qui peuvent être relevés chez l'adulte.

III. — Aspects cliniques de l'anémie pernicieuse progressive provoquée par l'ankylostomiase.

Le développement de l'anémie est progressif et insidieux. Sans nous étendre sur la série des troubles de la période d'installation qui sont connus, nous insisterons sur l'aspect des malades à la période d'état.

Le malade frappe par son état de bouffissure généralisée, et par les œdèmes des paupières et des malléoles qui sont les premiers en date. Les téguments ont une teinte gris sale ; la peau est sèche et rugueuse, les muqueuses sont *complètement décolorées* : les conjonctives palpébrales ont la teinte « porcelaine » si justement

dénommée, les muqueuses bucco-gingivales et la langue sont blanches et comme « lavées ». Il n'y a jamais d'ictère, le foie ni la rate ne sont hypertrophiés, on ne relève d'autre part aucun signe d'hémolyse. Il ne s'agit donc pas d'une anémie hémolytique.

Des troubles fonctionnels importants s'établissent :

a) *Troubles digestifs :* anorexie, vomissements, gastralgies, alternatives de constipation et de diarrhée, souvent glaireuse et sanguinolente (caractère sur lequel nous aurons l'occasion de revenir).

b) *Troubles circulatoires :* tachycardie, palpitations, essoufflement, hypotension, souffles cardiaques fonctionnels traduisant soit une défaillance du myocarde, soit une péricardite exsudative.

c) *Troubles de neuro-anémie :* une asthénie progressive s'installe en même temps que des phénomènes nerveux d'ordre sensitif ou moteur apparaissent.

d) Mais le fait le plus particulier est le passage progressif de l'état de légère bouffissure des extrémités à une véritable *cachexie aqueuse, caractérisée par des œdèmes considérables généralisés et des épanchements abondants dans toutes les séreuses.*

Cette tendance œdémateuse prononcée est d'autant plus intéressante à noter qu'elle rapproche, à son intensité près, par ce syndrome de l'anémie de Biermer, qui lui est également tout à fait superposable par ses autres symptômes.

e) *Syndrome sanguin :* l'anémie ankylostomienne, par ses caractères sanguins, *rentre dans le cadre des anémies pernicieuses.* Le nombre des globules rouges descend à 1 million et au-dessous ; la formule hématologique des globules rouges et des globules blancs répond au type hypoplastique ou aplastique complet, s'accompagnant de troubles de coagulation prononcée avec disparition des hématoblastes. Cet ensemble de signes témoigne ainsi d'un arrêt du pouvoir de régénération sanguine de l'organisme dans toutes ses qualités.

A ce degré d'anémie, l'absence de toute réaction hyperéosinophilique est de règle, ce qui est à l'encontre de l'opinion courante de la présence constante de l'hyperéosinophilie dans l'ankylostomiase. Mais ce qui est particulièrement intéressant à connaître, c'est que *la réapparition des éosinophiles se fait en même temps que celle des autres signes de régénération sanguine* (apparition d'hématies nucléées, leucocytose myéloïde, réapparition des plaquettes sanguines) et de ce fait acquiert une haute valeur pronostique favorable. A l'inverse *la constatation de la disparition des éosinophiles est un élément d'alarme sérieux, car elle coïncide avec la manifestation des stigmates d'arrêt de l'activité médullaire.* Abaissement progressif du nombre des G. R., absence d'hématies nucléées, hypogranulocytose, disparition des plaquettes sanguines). En paral-

lèle avec ces constatations, l'hyperéosinophilie, que l'on constate régulièrement dans les atteintes ankylostomiennes bénignes ou moyennes, va de pair avec une activité de régénération sanguine non pertubée.

Les observations qui suivent illustrent très explicitement les faits que nous énonçons; elles sont classées dans l'ordre de gravité de l'anémie, et rentrent dans les trois catégories suivantes :

1° Anémies graves, à formule hypoplastique, avec ébauche seulement de manifestations œdémateuses, généralement curables.

2° Anémies graves ou extrêmes, à formule nettement aplastique, mais sans manifestations œdémateuses considérables, souvent mortelles malgré la thérapeutique.

3° Anémies graves ou extrêmes, aplastiques ou légèrement hypoplastiques, avec cahexie aqueuse (véritable anasarque généralisé) dont le pronostic est toujours extrêmement réservé malgré les thérapeutiques mises en œuvre.

OBSERVATION I. — *Anémie hypoplastique. Réaction hyperéosinophilique conservée. Guérison.*

T... L. Enfant âgée *de* 2 *ans*. Entrée à l'hôpital pour : anémie marquée, bouffissure généralisée. Les muqueuses sont complètement décolorées.

8-12-34. Selles : très nombreux œufs d'ankylostomes.

Sang : diminution très importante du nombre des globules rouges. Anisocytose et poïkilocytose ; pas d'hématies nucléées.

Déparasitée par santonine o g. o3 pendant 3 jours. Élimination de vers.

12-12-34. Selles : très rares œufs d'ankylostomes. Nouvelle déparasitisation avec Thymol o g. 50 pendant 3 jours.

18-12-34. Selles : absence d'œufs de parasites.

20-12-34. Sang :

Globules rouges : 2.400.000
Globules blancs : 10.500

Formule leucocytaire sur 500 globules blancs :

Lymphocytes	52 o/o
Moyens mono	6 »
Grands mono	o »
Polynucléaires neutro	18 »
» éosino	24 »
» baso	o »
Formes de transition ou jeunes	o »

28-12-34. On retrouve dans les selles des œufs d'ankylostomes. Nouvelle déparasitisation au Thymol pendant 3 jours.

1-1-35. Rares œufs d'ankylostomes. Traitement : santonine o g. o3 pendant 3 jours.

7-1-35. Examens de selles négatifs. Reprise de l'état général ; disparition progressive de l'anémie et des œdèmes.

15-1-35. Sort de l'hôpital ; le chiffre des globules rouges est remonté à 4.205.000.

OBSERVATION II. — *Anémie hypoplastique. Reprise de l'activité médullaire et de l'éosinophilie. Guérison.*

G... M. *Enfant de 3 ans.* Entré le 13-12-34 : pour anémie profonde, troubles digestifs, polyparasitisme intestinal.

Selles : extrêmement nombreux œufs d'ankylostomes et d'ascaris.

Sang : Diminution très marquée du nombre des globules rouges[e]; anisocytose et poïkilocytose ; pas d'hématies nucléées.

Globules rouges : 1.250.000
Globules blancs : 6.100

Taux d'hémoglobine : 30 o/o.

Formule leucocytaire sur 500 globules blancs :

Lymphocytes	60	o/o
Moyens mono	5	»
Grands mono	0,5	»
Polynucléaires neutro	30	»
» éosino	4	»
» baso	0,5	»
Formes de transition ou jeunes	0	»

Déparasitisation par la santonine, calomel pendant 3 jours.

17-12-34. On constate encore la présence d'œufs d'ankylostomes dans les selles ; deuxième déparasitisation.

24-12-34. Absence de parasites dans les selles.

1-1-35. Absence de parasites dans les selles.

6-1-35. Reprise progressive de l'état général. Les examens de selles sont toujours négatifs.

16-1-35. État général satisfaisant ; globules rouges 3.550.000 ; *quelques hématies nuclées.*

Formule leucocytaire :

Lymphocytes	21	o/o
Moyens mono	4	»
Grands mono	2	»
Polynucléaires neutro	60	»
» éosino	13	»
» baso	0	»
Formes de transition	0	»

Le malade sort de l'hôpital.

OBSERVATION III. — *Anémie fortement hypoplastique. Sans hyperéosmophilie. Guérison.*

B... M. *Enfant de 6 ans.* Entré le 31-12-34. Anémie extrême : muqueuses conjonctivales et buccales complètement décolorées. Souffle systolique mésocardiaque ; troubles digestifs marqués par des vomissements fréquents, cependant l'appétit est conservé.

1-1-35. Selles : nombreux œufs d'ankymostomes.

Sang : très grande diminution des globules rouges, anisocytose, poïkilocytose, pas d'hématies nuclées, très rares hématoblasstes.

Taux d'hémoglobine : 40 o/o.

Globules rouges : 2.180.000
Globules blancs : 6.800

Formule leucocytaire sur 500 globules blancs :

Lymphocytes	24 o/o
Moyens mono	9 »
Grands mono	1 »
Polynucléaires neutro	65 »
» éosino	1 »
» baso	0 »
Formes de transition ou jeunes	0 »

Déparasitisation au Thymol à 0 g. 50 pendant 3 jours ; évacuation de vers.

8-1-35. Diminution clinique de l'anémie ; les muqueuses sont légèrement colorées.

Selles : absence d'œufs de parasites.

16-1-35. Reprise progressive de l'état général.

Selles : absence de parasites.

Sang : globules rouges 3.350.000.

Sort de l'hôpital.

Observation IV. — *Anémie hypoplastique avec cependant une légère hyperleucocytose et éosinophilie. Évolution favorable.*

B... *Agé de 40 ans* environ. Entré à l'hôpital le 12-1-35 pour : anémie très intense, muqueuses complètement blanches, porcelainées ; bouffissure du visage ; œdème tibial bilatéral[e]; peau sèche, grise, squameuse.

Cœur : pointe dans la 6[e] espace sous le mamelon, rythme régulier, souffle systolique, mésocardiaque variable.

Foie et rate non augmentés de volume.

Selles : nombreux œufs d'ankylostomes.

Sang : anisocytose, poïkilocytose, pas d'anisochromie. Aucune hématie nucléée.

Globules rouges : 1.480.000
Globules blancs : 11.400

Formule leucocytaire sur 500 globules blancs :

Lymphocytes	17 o/o
Moyens mono	4 »
Grands mono	0 »
Polynucléaires neutro	73 »
» éosino	6 »
» baso	0 »
Formes de transition ou jeunes	0 »

Traitement : Huile de chénopodium, LXXV gouttes ; huile de ricin, 30 g. Pendant 3 jours.

16-1-35. Disparition de l'œdème tibial, mais tachycardie et palpitations cardiaques.

Selles : examen négatif.

Urines : absence d'albumine.

18-1-35. L'évolution paraît favorable, mais n'a pu être suivie ultérieurement par suite de notre départ.

Observation V. — *Anémie hypoplastique devenant totalement aplastique. Disparition de l'éosinophilie. Pronostic fatal.*

B... A. *Enfant de 4 ans.* Entrée le 2-1-35 pour : anémie extrêmement intense, décoloration totale des muqueuses ; bouffissures du visage, œdème des membres inférieurs ; splénomégalie débordant largement les fausses côtes ; perte des forces complète ; épisodes diarrhéïques dysentériformes (glaires sanguinolentes).

Selles : très nombreux œufs d'ankylostomes et d'ascaris.

Sang : pas d'hématozoaires. Diminution considérable du nombre des globules rouges ; anisocytose et poïkilocytose, *quelques hématies nucléées* (normoblastes adultes) ; absence totale de plaquettes sanguines.

Globules rouges : 940.000
Globules blancs : 11.300

Formule leucocytaire sur 500 globules blancs :

Lymphocytes	51,5	o/o
Moyens mono	7,5	»
Grands mono	0,5	»
Polynucléaires neutro	28	»
» éosino	12,5	»
» baso	0	»
Formes de transition ou jeunes	0	»

Traitement : Santonine 0 g. 03 pendant 3 jours. Élimination de très nombreux ascaris et ankylostomes.

7-1-35. Selles : nombreux œufs d'ankylostomes. Cependant la bouffissure du visage et les œdèmes ont disparu ; mais la décoloration des muqueuses est aussi marquée. Nouvelle déparasitisation par la santonine.

14-1-35. Assez nombreux œufs d'ankylostomes dans les selles.

17-1-35. Réapparition de la bouffissure et de l'œdème des membres inférieurs.

Sang : anisocytose légère, *disparition des hématies nucléées ;* pas de plaquettes sanguines.

Globules rouges : 610.000
Globules blancs : 5.600

Formule leucocytaire sur 500 globules blancs :

Lymphocytes	55	o/o
Moyens mono	2	»
Grands mono	0	»
Polynucléaires neutro	43	»
» éosino	0	»
» baso	0	»
Formes de transition ou jeunes	0	»

18-1-35. Persistance des œufs dans les selles.

L'évolution ultérieure de la maladie n'a pas pu être suivie, mais paraît devoir être fatale du fait : 1° de la diminution du nombre des globules rouges ; 2° de la disparition des signes d'activité médullaire notés lors du premier examen hématologique.

Observation VI. — *Anémie pernicieuse progressive de type aplastique avec agranulocytose presque complète. Décès.*

A... T. *Enfant de 6 mois.* Entrée à l'hôpital le 12 novembre 1934. Anémie intense, aspect athrepsique avec bouffissure du visage. Muqueuses complètement décolorées. Léger état fébrile, rate percutable, mais absence d'hématozoaires dans le sang. Vomissements fréquents. Selles lientériques. *Très nombreux œufs d'ankylostomes dans les selles.*

Sang : anisocytose, poïkilocytose, aucune forme de régénération globulaire, pas d'hématies nucléées. *Agranulocytose* presque totale, aucune ébauche de réaction d'ordre myéloïde Absence d'hématoblastes.

Taux d'hémoglobine : 30 o/o. Valeur globulaire normale.

Numération globulaire :

Globules rouges : 1.180.000
Globules blancs : 11.380

Formule leucocytaire sur 500 globules blancs :

Lymphocytes	75 o/o
Moyens mono	10 »
Grands mono	0 »
Polynucléaires neutro	15 »
» éosino	0 »
» baso	0 »
Formes de transition ou jeunes	0 »

14-11-34. Déparasitisation par le Thymol pendant 3 jours. Élimination de nombreux ankylostomes.

22-11-34. Œufs d'ankylostomes extrêmement nombreux ; nouvelle déparasitisation.

1-12-34. Très nombreux œufs d'ankylostomes.

Sang : l'anémie garde toujours son caractère strictement aplastique, sans aucun signe de régénérescence des globules rouges ni réaction myéloïde.

Nouvelle déparasitisation.

5-12-34. On ne trouve plus que de rares œufs d'ankylostomes dans les selles.

Mais progressivement le nombre d'œufs augmente à nouveau et l'état anémique s'accentue.

19-12-34 :

Globules rouges : 750.000
Globules blancs : 5.200

Hémoglobine : 20 o/o.

Décès le 14-1-35. L'autopsie n'a pu être pratiquée.

Observation VII. — *Anémie hypoplastique avec cachexie aqueuse. Légère hyperleucocytose et éosinophilie. Amélioration avec disparition progressive des œdèmes constatés.*

L... K. *Agé de 50 ans* environ. Entré à l'hôpital le 27-12-34. Cachexie et amaigrissement considérable ; anémie intense, les muqueuses sont complètement décolorées. Volumineuse ascite libre tendue ne permettant pas de délimiter le foie ni la rate. Œdème des membres inférieurs con-

sidérable, remontant jusqu'au scrotum et à la verge qui sont distendus par l'infiltration. Hydrothorax de la base gauche. Cœur normal.

Selles : nombreux œufs d'ankylostomes.

Sang : intense diminution des globules rouges ; anisocytose, poïkilocytose, anisochromie ; pas d'hématies nucléées ; absence de plaquettes sanguines.

Globules rouges : 1.000.000
Globules blancs : 12.300

Formule leucocytaire sur 500 globules blancs :

Lymphocytes	6	o/o
Moyens mono	6	»
Grands mono	o	»
Polynucléaires neutro	83	»
» éosino	5	»
» baso	o	»
Formes de transition ou jeunes	o	»

Urines de 24 heures : Albumine, traces inférieures à o g. 10 ; sucre, néant ; urée, 11 g. o/oo ; chlorures, 4 g. 52 o/oo ; azotémie, o g. 27 o/oo.

Liquide d'ascite p. 1.000 : Albumine, 4 g. 50 ; chlorures, 7 g. 02 ; urée, 3 g. ; urobiline, néant.

29-12-34. Déparasitisation par : Chénopodium, LXXV gouttes ; huile de ricin, 30 g. Pendant 3 jours.

Les jours suivants : Théobromine et eau-de-vie allemande.

3-1-35. Selles : absence de parasites.

12-1-35. Selles glaireuses, quelques œufs d'ankylostomes. Nouveau traitement au chénopodium.

16-1-35. Disparition progressive des œdèmes ; le poids passe de 43 kg. 500 le 12-1-35 à 41 kg. le 16-1-35.

L'évolution n'a pu être suivie ultérieurement.

Observation VIII. — *Anémie hypoplastique avec cachexie aqueuse. Persistance d'une légère éosinophilie. Évolution favorable.*

B... D. *Enfant de 7 ans.* Entré le 11-12-34. Bouffissure généralisée ; anémie profonde, les muqueuses sont complètement décolorées. Œdème des membres inférieurs, œdème du prépuce et des bourses ; ascite abondante ; hydrothorax bilatéral abondant. Péricardite traduite par l'élargissement de l'aire de matité cardiaque ; souffle systolique mésocardiaque dans la position couchée. Troubles digestifs très marqués. Épisodes fugaces de diarrhée dysentériforme.

Selles : très nombreux œufs d'ankylostomes.

Sang : le nombre des globules rouges est très diminué ; anisocytose, poïkilocytose ; pas d'hématies nucléées ; absence de plaquettes sanguines.

Globules rouges : 1.352.000
Globules blancs : 8.440

Formule leucocytaire sur 500 globules blancs :

Lymphocytes	55,5	o/o
Moyens mono	8,5	»
Grands mono	o	»
Polynucléaires neutro	22	»
» éosino	4	»
» baso	o	»
Formes de transition ou jeunes	o	»

Recherche des troubles de la coagulation sanguine : 16 h. 20. Prise de sang dans un tube sec et stérile. 16 h. 30. Sédimentation globulaire et prise en gelée du plasma. 17 heures. Transsudation de deux gouttes de sérum. Au bout de 24 heures : même aspect, aucune formation secondaire de caillot, ni redissolution de la gelée plasmatique.

Urines de 24 heures p. 1.000 : Albumine, 1 g. 40 ; sucre, néant ; chlorures, 4 g. 64 ; urée, 17 g. ; urobiline, présence faible.

Coefficient de Maillard : Urines fraîches du 14-12-34 : N. titrable au formol, 0,694 ; N. titrable à l'hypobromite, 7,456 ; coefficient de Maillard, $\frac{0,694}{7,456} = 0,09$.

Constante d'Ambard :

Urines : Volume, 93 cm³ ; urée, 15 g. o/oo ; débit uréique, 33 g. 48 o/oo.

Sang : Urée, 0 g. 57 o/oo ; constante, 0,057.

Liquide d'ascite p. 1.000 : Albumine, 10 g. o/oo ; chlorures, 7 g. 60 o/oo ; urée, 1 g. 35 o/oo.

Traitement par le Thymol pendant 3 jours à plusieurs reprises, puis par les pilules de Bouchardat et par le chlorure de calcium.

29-12-34. L'examen des selles ne montre que quelques œufs de trichocéphales.

Urines p. 1.000 : Albumine, 2 g. 60 o/oo ; chlorures, 1 g. 75 o/oo ; urée, 8 g. o/oo ; urobiline, traces.

5-1-35. Selles : absence de parasites.

Les œdèmes n'ont pas diminué, le poids oscille entre 21 et 23 kg. avec de petites fluctuations journalières.

Mais il y a une amélioration très notable de l'anémie, les muqueuses ont repris une coloration presque normale.

Sang :

Globules rouges : 2.420.000

Lymphocytes	35	o/o
Moyens mono	15,5	»
Grands mono	2,5	»
Polynucléaires neutro	42,5	»
» éosino	3,5	»
» baso	o	»
Métamyélocytes	1	»

Azotémie : 0 g. 27 o/oo.

11-1-35. Diminution très nette des œdèmes. Disparition de l'œdème scrotal et de l'ascite. Recoloration des muqueuses.

Observation IX. — *Anémie aplastique avec cachexie aqueuse. Décès.*

K... *Enfant de 4 ans.* Entré à l'hôpital le 11-11-34. Bouffissure généralisée ; œdème de la face, des membres inférieurs et des mains ; ascite et hydrothorax bilatéral, épanchement péricardique (augmentation de l'aire de matité cardiaque et assourdissement des bruits du cœur). Anémie extrêmement prononcée, les muqueuses sont complètement décolorées. Rate et foie non augmentés de volume. Apyrexie.

Sang : diminution très importante des globules rouges. Anisocytose, poïkilocytose ; pas d'hématies nucléées. Aplaquettose. Aucune forme de régénérescence myélocytique.

Globules rouges : 1.050.000
Globules blancs : 5.200

Formule leucocytaire sur 500 globules blancs :

Lymphocytes	26,9 o/o
Moyens mono	3,5 »
Grands mono	5,6 »
Polynucléaires neutro	64 »
» éosino	0 »
» baso	0 »
Formes de transition ou jeunes	0 »

Selles : très nombreux œufs d'ankylostomes.

Urines p. 1.000 : Albumine, 0 g. 10 ; chlorures, 5 g. 22 ; urée, 10 g. ; sucre, néant.

Azotémie : 0 g. 22 o/oo. Cholestérinémie : 0 g. 68 o/oo. Décès le 13-11-34. Autopsie : Téguments infiltrés en totalité d'une sérosité abondante ; les muscles sont œdémateux et décolorés. Ascite péritonéale libre, abondante, à liquide clair « eau de roche » dans lequel nagent les anses intestinales. L'intestin totalement décoloré est translucide comme un parchemin mouillé. Le foie atrophié est jaune chamois, la vésicule très transparente est remplie d'une bile verte limpide. La rate de taille moyenne est de teinte bleu ardoisé. A l'ouverture du thorax on voit les poumons, de teinte blanche, surnageant un exsudat pleural « eau de roche ». Le péricarde contient une grande quantité de ce même liquide.

A la coupe les poumons sont infiltrés par un œdème généralisé, et ne présentent aucune zone congestive. Cœur : le myocarde est pâle, comme lavé, sans aucune tonicité. Foie : aspect régulier et homogène à la coupe, de couleur chamois, sans aucun point congestif. Rate : tissu splénique de teinte foncée ; la trame conjonctive très accentuée forme des ramifications étoilées à travers le parenchyme.

Reins : facilement décolables de leur capsule œdématiée, les reins sont gros, pâles et mous. A la coupe : infiltration œdémateuse généralisée du parenchyme rénal, qui prend un aspect granuleux et flou, ne permettant plus de reconnaître les détails de structure. On note quelques zones congestives à bords flous.

Tube digestif.

Estomac : vide et normal. Duodénum : la muqueuse est dépolie par larges places, de nombreux ankylostomes gorgés de sang sont implantés à travers la muqueuse au niveau de ces plages. Jéjunum : tapissé de glaires sanguinolentes ; par râclage, la muqueuse se montre complè-

tement abrasée, laissant voir la tunique musculeuse piquetée de points ecchymotiques aux niveaux d'implantation des ankylostomes qui sont très nombreux. A mesure qu'on se rapproche de l'iléon les glaires sanguinolentes formé par les débris de la muqueuse sont plus denses et forment le seul contenu intestinal. Iléon : également rempli de glaires sanguinolentes, mais la muqueuse est saine dessous, et on n'y trouve plus aucun ankylostome adhérent. Cæcum : la muqueuse est absolument intacte, les glaires sanguinolentes sont entièrement résorbées, et font place à un contenu intestinal blanchâtre, crémeux et épais. Côlons . aucune lésion macroscopique.

Analyse du liquide d'ascite : liquide clair « eau de roche », ne donnant aucun dépôt d'éléments cellulaires à la centrifugation. Composition p. 1.000 : Albumine, 0 g. 80 ; chlorures, 7 g. 42 ; urée, 3 g.

Il n'a pu être fait d'examen histologique des différents organes.

Conclusions

1° Il y a lieu d'insister tout d'abord sur la fréquence des cas d'anémie grave causée par l'uncinariose, dans les milieux indigènes fortement parasités, comme nous avons pu l'observer dans la population de Brazzaville.

2° Ces anémies graves évoluent électivement chez les individus soumis aux infestations les plus fortes, et sur lesquels l'organisation de la surveillance systématique des selles et de la déparasitisation précoce n'est pas encore assez poussée, en particulier en ce qui concerne les jeunes enfants, avant l'âge scolaire. A Brazzaville, la mortalité infantile indigène relevant de cette cause paraît très importante.

3° Cliniquement cette anémie s'accompagne aux stades avancés d'une véritable cachexie aqueuse constituée par des œdèmes considérables et des épanchements abondants dans toutes les séreuses.

4° Du point de vue hématologique, elle témoigne par son caractère aplastique ou hypoplastique d'un arrêt du pouvoir de régénération sanguine de l'organisme.

5° L'hyperéosinophilie habituelle aux formes bénignes de l'ankylostomiase, disparaît dans les formes graves.

Cette disparition des éosinophiles est un élément d'alarme sérieux car elle coïncide avec les stigmates d'arrêt de l'activité médullaire.

La réapparition des éosinophiles se fait en même temps que celle des autres signes de régénération sanguine et se voit au moment où l'évolution s'oriente dans un sens favorable, en particulier après déparasitation efficace.

6° L'action favorable de la déparasitation, lorsqu'elle est complète, se manifeste rapidement; le nombre des globules rouges remonte rapidement vers la normale, et les œdèmes régressent pro-

gressivement. Cependant dans les cas très avancés l'atteinte de l'organisme est souvent trop profonde pour permettre cet effort régénérateur et enrayer l'évolution fatale.

Discussion.

A. Thiroux. — A propos de la communication de M. Jolly sur l'anémie pernicieuse progressive et la cachexie aqueuse dans l'uncinariose, je tiens à rappeler qu'à la séance du 12 octobre 1920, je faisais à l'Académie de Médecine une communication sur les anémies graves consécutives à des infections multiples en Annam (ankylostomiase, paludisme et syphilis associés).

Dans cette communication, je m'exprimais ainsi : « il convient de signaler que sur des milliers d'analyses et de lavages de selles après usage du thymol, on n'a jamais trouvé autre chose que *Necator americanus*. Cette espèce semble douée d'un pouvoir toxigène très violent et fournir en particulier une toxine capable de provoquer une anasarque considérable ; l'administration de fortes doses de thymol, suivie de l'expulsion totale des *Necator* amenant parfois la disparition en 24 à 48 heures de ces volumineuses anasarques. C'est au point que l'on ne reconnaît plus les malades, subitement dégonflés comme des ballons de baudruche.

Je faisais aussi remarquer, qu'au moins à cette époque, 75 o/o des ankylostomiasiques étaient en même temps paludéens, que 50 o/o présentaient un Wassermann positif et que, chez ces malades à infections multiples, le traitement de l'ankylostomiase ne suffisait pas à guérir l'anémie, mais qu'il était nécessaire d'y adjoindre le traitement des deux autres infections éminemment anémiantes par elles-mêmes : le paludisme et la syphilis.

INFLUENCE FAVORABLE D'UNE LÉGUMINEUSE FIXATRICE D'AZOTE SUR LE DÉVELOPPEMENT D'UN PLANKTON NITROPHILE PROPICE AUX LARVES D'ANOPHÈLES

Par E. ROUBAUD et J. COLAS-BELCOUR

L'importance que présente à l'heure actuelle la connaissance des différents facteurs biologiques susceptibles de favoriser le développement des Anophélines dans la nature, ainsi que dans les conditions expérimentales, nous a incités à reprendre des recherches sur les associations de protozoaires et de plantes vertes les plus

aptes à permettre l'alimentation des larves. Dans les prairies inondées qui représentent un type habituel de gîte larvaire pour de nombreuses espèces anophéliennes, en particulier pour l'*Anopheles maculipennis*, le développement des larves est assuré par l'ensemble du microplankton : bactéries, flagellés, algues microscopiques, etc... entretenu par l'action complexe du sol et de la végétation qui s'y rencontre. Les mottes d'herbe immergées constituent pratiquement un milieu favorable à la production expérimentale continue des larves, ainsi qu'il a été exposé précédemment par l'un de nous (1). Le développement larvaire est assuré à la faveur du voile superficiel planktonique qui se forme et que les larves détruisent au fur et à mesure de leur alimentation. Mais on peut se demander s'il n'existe pas, dans les gîtes naturels, des associations plus strictement définies entre certaines plantes immergées et certains éléments du plankton, tels que les flagellés ou certains types d'algues réalisant des conditions plus particulièrement propices à un développement facile, abondant et rapide des larves.

Notre attention, à cet égard, s'est portée sur le rôle que sont susceptibles de jouer les légumineuses des prairies, plantes fixatrices d'azote, dans l'entretien local de protozoaires nitrophiles tels que les Eugléniens qui comptent parmi les constituants habituels de l'alimentation des larves d'anophèles. On sait en effet que ces flagellés verts sont très fréquemment rencontrés dans le plankton des gîtes larvaires, tout au moins pour l'*A. maculipennis*.

Sans refaire l'historique de la question, qui a déjà été exposé dans un grand nombre de travaux, nous rappellerons en particulier que dans leur analyse détaillée du microplankton des eaux des tourbières de Russie, Adowa, Nikitinsky et Sebenzov (2) ont fait ressortir, entre autres, l'existence d'une liaison biologique indiscutable entre les larves d'*A. maculipennis* et différents types d'algues des eaux à Carex, telles que les Spirogyres, les Volvocacées et les Euglénacées. P. H. van Thiel (3), dans une étude soigneuse parue ici même et à laquelle nous renvoyons, a reconnu qu'*Euglena*, *Phacus*, *Trachelomonas* interviennent dans l'alimentation naturelle des larves du même anophèle. Ces protozoaires sont fréquemment rencontrés dans le tube digestif des larves, nombre d'entre eux étant d'ailleurs rejetés inaltérés et non digérés.

L'utilisation des cultures d'Euglènes et d'autres protozoaires pour l'entretien expérimental des larves d'Anophélines a été, depuis Lamborn (1922), couramment réalisée, soit en culture pure (Bar-

(1) E. Roubaud. Ce *Bulletin*, t. XXIX, 1936, p. 688.
(2) Adowa, Nikitinoky, Sebenzov. Ce *Bulletin*, t. XX, 1927, p. 271.
(3) P. H. Van Thiel. Ce *Bulletin*, t. XXI, 1928, pp. 551, 687, 797.

BER (1)) soit en addition simple au milieu d'élevage. M. MATHIS (2) et C. MATHIS (3) s'en sont servis pour leurs élevages expérimentaux d'*Anopheles gambiæ*. DE BUCK (1926) a utilisé, dans le même ordre d'idées, la pellicule transparente formée par *Chilomonas paramecium* dans les cultures. Nous avons repris ces essais en étudiant les différentes conditions susceptibles de permettre un développement en quelque sorte automatique des protozoaires du plankton dans les milieux d'élevage. Nous avons utilisé dans ces expériences de jeunes larves nouvellement écloses d'*A. maculipennis* var. *cambournaci*, souche d'origine portugaise conservée au laboratoire d'Entomologie de l'Institut Pasteur. Ces larves, dans l'expérience I, furent déposées au nombre de 61 à 70 par chaque cristallisoir, suivant sa taille, la densité de ce peuplement étant d'environ une larve par 5 cm^2 ; dans les expériences II et III, vu la moindre importance du lot de larves dont nous disposions, nous n'en mîmes que 20 dans chaque élevage, soit une larve par 17 cm^2. Chaque cristallisoir contenait 2 litres d'eau ou de solution saline et, dès qu'une perte par évaporation se faisait sentir, l'on ramenait le liquide à ce volume.

Des essais préliminaires (Exp. I, cristallisoirs 1 et 2) avec des solutions contenant du nitrate d'ammonium ou de l'acétate de soude ensemencées, la première avec un flagellé vert *Euglena gracilis* Klebs, la seconde avec un flagellé incolore *Chilomonas paramecium* Ehr. ne nous ont pas donné, malgré le développement flagellé, des résultats favorables tant au point de vue de la survie que de la croissance des larves ; nous avons alors cherché à obtenir un plankton plus propice en introduisant dans des cristallisoirs contenant de l'eau de robinet, des touffes de trèfle blanc (*Trifolium repens* L.) mises soit directement, soit en pots (afin d'éviter aux larves la vie en contact avec les plantes elles-mêmes) ; des témoins furent faits également en remplaçant le trèfle par des mottes de gazon, des lentilles germées contenues dans des pots de sable ou de la terre végétale seule. L'eau de robinet était, suivant les cas, ensemencée avec *E. gracilis*, *Ch. paramecium* ou l'un et l'autre flagellés. N'ayant en vue dans cette étude que d'obtenir des élevages susceptibles d'être utilisés dans des expériences de transmission, nous nous sommes surtout préoccupés, dans leur nutrition, de la présence des algues et des procédés les plus aptes à les multiplier ; nous ne contestons pas toutefois l'importance des Bac-

(1) M. A. BARBER. *Public Health Reports*, t. XIII, 1927, p. 1494.
(2) M. MATHIS. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXIX, 1935, p. 1385.
(3) C. MATHIS. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXXI, 1936, p. 21.

téries et des Ciliés ainsi qu'il ressort des expériences de Barber (1). L'ensemble des élevages fut soumis à une lumière solaire intense; la température, assez variable pendant le cours de nos expériences, fut relevée avec un thermomètre enregistreur et ses écarts sont consignés dans le protocole suivant :

Expérience I. — Température minima + 19° C., température maxima + 27°5 C.

Cristallisoir 3 : eau de robinet ensemencée avec *E. gracilis* + *Ch. paramecium* et touffe de trèfle. Trois jours après l'ensemencement des flagellés, on ajoute 61 larves.

Cristallisoir 4 : eau de robinet non ensemencée et motte de gazon ; à la même date que précédemment, on ajoute 70 larves.

Les jours suivants on constate que dans le cristallisoir 3, le trèfle, toujours bien vert, est en voie de floraison malgré la submersion de ses racines qui s'entourent d'un dépôt d'algues filamenteuses. La surface du liquide est dépourvue de toute trace de voile ; à l'examen microscopique, l'eau contient de nombreux Chilomonas et des Euglènes libres (1 Euglène pour 20 Chilomonas). Par contre, les parois du verre sont recouvertes de nombreuses Euglènes palmelloïdes.

Au 13e jour, on note la présence d'une nymphe récemment éclose. Toutes les larves restantes sont au 4e stade et sur le point de se nymphoser. Ces larves sont très vigoureuses, très mobiles, tout à fait comparables à celles recueillies dans les gîtes naturels. 49 sur 61 arrivent à la nymphose, soit 80,3 o/o. Le 1er adulte éclot le 15e jour.

Le cristallisoir 4 est envahi par le développement de la touffe de gazon. L'eau devient trouble, la surface étant toutefois nettoyée de tout voile bactérien par l'action des larves signalée récemment par l'un de nous (2). Au 13e jour, alors que la 1re nymphe apparaît dans le cristallisoir 3, toutes les larves du cristallisoir 4 sont au 3e ou 4e stades, une seule au 2e. Les nymphes n'y apparaîtront que le 18e jour et les larves qui évolueront à la nymphose sont au nombre de 35 sur 70, soit 50 o/o.

Cette première expérience nous a amené, dans les expériences II et III, à faire varier les ensemencements en flagellés ou les conditions dans lesquelles nous disposions notre trèfle, à remplacer ce dernier par une autre légumineuse, à étudier enfin l'influence sur les élevages de l'humus lui-même, toujours adhérent aux racines des plantes utilisées.

Expérience II. — Température minima + 22° C., température maxima 34°5 C.

Cristallisoir 5 : eau de robinet ensemencée avec *E. gracilis*, le fond du récipient est garni d'une couche d'humus. On ajoute 20 larves.

Cristallisoir 6 : eau de robinet ensemencée avec *E. gracilis* et touffe de gazon. 20 larves.

Cristallisoir 7 : même disposition que le cristallisoir 3, c'est-à-dire

(1) Barber. *Loc. cit.*

(2) Roubaud, *loc. cit.*

eau ensemencée avec *E. gracilis* + *Ch. paramecium* et trèfle. Il est à noter que la touffe de trèfle ayant déjà servi dans l'expérience précédente, cause d'emblée un ensemencement massif du milieu.

Cristallisoir 8 : dans ce cristallisoir, afin d'étudier l'influence des nitrates produits par les bactéries des nodosités de la légumineuse, dégagée des conditions de milieu dues au contact direct de la plante avec l'eau, la touffe de trèfle est remplacée par deux pots de la même plante. On règle le niveau du liquide afin d'éviter une immersion totale des racines qui amènerait une putréfaction rapide du trèfle. L'eau est ensemencée avec *E. gracilis* et on ajoute 20 larves.

Cristallisoir 9 : eau de robinet ensemencée avec *E. gracilis*, dans laquelle on dépose deux pots en terre poreuse remplis de sable de Fontainebleau contenant l'un des lentilles en voie de germination, l'autre de jeunes plantes montrant déjà leurs premières feuilles. 20 larves.

Les jours suivants on constate un verdissement très net des cristallisoirs 7 et 8.

Après 8 jours, on note la présence de 3 nymphes dans le cristallisoir 7 dont l'eau est remplie de Chilomonas et d'Euglènes (ces derniers moins nombreuses toutefois que le flagellé incolore). Une seule nymphe vient d'apparaître dans le cristallisoir 5, sa cuticule est encore dépourvue de sa pigmentation foncée ; les larves restantes sont au 4e stade. Aucune nymphe n'est visible dans les cristallisoirs 6 et 8.

Après 10 jours, dans le cristallisoir 5, on constate qu'une nymphe est éclose, une autre sur le point d'éclore ; 45 o/o des larves de ce lot arriveront par la suite à la nymphose. Vers la fin de l'expérience, les parois du récipient et le fond d'humus sont recouverts d'algues filamenteuses très nombreuses. La surface de l'eau elle-même est envahie par les algues et les bactéries qui forment une sorte de voile visqueux d'où les adultes éclos se dégagent difficilement.

Dans le cristallisoir 6, l'herbe commence à se faner, les parois du vase sont encroûtées d'algues filamenteuses et des formes palmelloïdes d'*E. gracilis* et d'un *Phacus* (introduit peut-être par l'eau ou plus probablement de la terre de la touffe de gazon) ; on note également un abondant développement de Diatomées. Les 20 larves ont donné, à cette date, un adulte, 2 nymphes, 4 larves au 4e stade et une seule au 2e ; 40 o/o des larves arrivent finalement à la nymphose.

Dans le cristallisoir 7, développement intensif des algues filamenteuses, des Euglènes palmelloïdes ou libres et surtout des Chilomonas qui donnent à l'eau examinée microscopiquement l'aspect d'une culture de ce flagellé. En ce 10e jour, sur les 20 larves initiales, 7 ont donné des adultes et 7 autres sont à l'état nymphal ; 85 o/o arriveront à la nymphose, ce chiffre est à rapprocher de celui obtenu dans l'expérience précédente, 80,3 o/o pour le même milieu (cristallisoir 3). La précocité de la date d'apparition des nymphes tient en partie à la température du laboratoire plus élevée que dans l'expérience I et en partie probablement à l'ensemencement massif du milieu grâce à l'apport d'algues avec le trèfle déjà utilisé dans l'expérience I.

Dans le cristallisoir 8, l'eau est restée limpide bien que le fond et les parois du vase commencent à se garnir d'algues. A l'examen microscopique : Euglènes libres plus nombreuses qu'en aucun autre cristallisoir. Il n'existe aucune mortalité des larves et l'on constate la présence d'une nymphe ; les larves restantes sont au 4e stade. En résumé, croissance plus lente que dans les cristallisoirs 6 et 7 mais avec un meilleur rendement (100 o/o).

Dans le cristallisoir 9, il existe un retard manifeste dans le développement des algues, vraisemblablement dû au peu de nitrate formé par les plantules de lentilles (le sable de Fontainebleau n'ayant subi aucune adjonction de délayure de terre à légumineuses, élément favorisant la formation des nodosités fixatrices d'azote). Les nymphes n'apparaîtront qu'au 13e jour ; à cette date, on note 4 nymphes et 4 larves au 4e stade. 40 o/o des larves arriveront à la nymphose.

Expérience III. — Température minima 20°5 C., température maxima 34°5 C.

Cristallisoir 10 : eau de robinet ensemencée avec *Ch. paramecium* et touffe de trèfle. 17 larves.

Cristallisoir 11 : eau de robinet ensemencée avec *E. gracilis* + *Ch. paramecium* et trèfle *en pot* (même milieu que dans les cristallisoirs 3 et 7, sauf que le trèfle ne repose plus directement dans l'eau). 20 larves.

Les jours suivants, l'eau du cristallisoir 10 reste incolore mais se trouble grâce à la présence de nombreux Chilomonas (1). La présence de larves au 3e stade, dès le 4e jour, montre déjà une avance sur le développement du cristallisoir 11, où ces dernières n'en sont encore qu'au 2e. L'apparition des nymphes débute dans le cristallisoir 10, au 9e jour, et, dans le cristallisoir 11, au 10e. Le pourcentage des nymphes obtenu dans ces deux élevages sera de 55,8 pour le premier et de 80 pour le second (chiffre voisin des cristallisoirs 3 et 7).

Il ressort de ces expériences que les milieux les plus favorables à l'élevage des larves de notre souche d'*A. maculipennis* sont ceux

N° de l'expérience	N° du cristallisoir	Température		Jour de l'apparition de la 1re nymphe	Nombre de larves arrivant à la nymphose
I	3	+ 19° à 27,5	Eau + *E. gracilis* + *Ch. paramecium* + Trèfle.	13e	80,3 o/o
»	4	»	Eau + Gazon.	18e	50 o/o
II	5	+ 22° à + 34°5	Eau + *E. gracilis* + Humus.	10e	45 o/o
»	6	»	Eau + *E. gracilis* + Gazon.	9e	40 o/o
»	7	»	Eau + *E. gracilis* + *Ch. paramecium* + Trèfle.	8e	85 o/o
»	8	»	Eau + *E. gracilis* + Trèfle (*en pot*).	10e	100 o/o
»	9	»	Eau + *E. gracilis* + Lentilles.	13e	40 o/o
III	10	+ 20°5 à 34°5	Eau + *Ch. paramecium* + Trèfle.	9e	58,8 o/o
»	11	»	Eau + *E. gracilis* + *Ch. paramecium* + Trèfle (*en pot*).	10e	80 o/o

(1) Le rôle des nitrates pour ce flagellé incolore n'est pas encore complètement élucidé et les résultats des auteurs qui l'ont étudié en culture pure varient sur ce point. Nous ne saurions conclure que ce développement a été favorisé par les nitrates formés par le trèfle, vu la complexité de nos milieux d'élevage.

dont l'eau a été ensemencée de Chilomonas et d'Euglènes et qui ont été pourvus d'une touffe de trèfle reposant directement, à même le liquide (cristallisoirs 3, 6 et 11) ou en pot (cristallisoir 8).

On peut envisager que le trèfle, comme toute légumineuse fixatrice d'azote, laisse diffuser, autour de lui, des nitrates qui sont utilisés par les Euglènes et algues vertes servant à l'alimentation des larves et à l'oxygénation de l'eau. Nous avons d'ailleurs reconnu qualitativement la présence de nitrates plus ou moins abondants, dans les cristallisoirs où il y avait du trèfle depuis quelques jours, alors qu'ils étaient indécelables dans ceux contenant gazon ou terre. Nous avons utilisé le trèfle blanc parce que c'était la seule espèce dont nous disposions au début de nos expériences ; il résista à une submersion partielle de ses racines ; au contraire un essai ultérieur avec du trèfle incarnat échoua, la plante n'ayant pu résister à ces mêmes conditions et ayant putréfié notre milieu. On peut présumer d'ailleurs que d'autres légumineuses, et surtout celles croissant habituellement dans des sols humides rempliraient aussi bien, si ce n'est mieux, le rôle du trèfle blanc. Des deux modalités, trèfle en pot ou en touffe, chacune a son avantage, la première facilite l'examen et la numération des larves, la seconde, outre l'abri qu'elle offre aux larves qui s'y réfugient dès qu'elles sont inquiétées, permet, semble-t-il, en multipliant les points où elles sont susceptibles de s'accrocher, une meilleure alimentation aux dépens du plankton de toute la surface d'eau ; le développement de ce dernier est peut-être lui-même plus favorisé par le contact direct avec la plante que par les échanges qu'il peut avoir avec elle à travers une paroi de terre même poreuse.

Barber a démontré qu'en culture pure, les larves d'Anophèles peuvent se nourrir exclusivement soit de bactéries, soit de Flagellés, soit de Ciliés ; l'examen du tube digestif de nos larves nous a montré de nombreux flagellés en voie de digestion. Dans le rectum nous n'avons pas vu de formes rejetées inaltérées. Le rôle des deux flagellés, *E. gracilis* et *Ch. paramecium*, ne doit pas être superposable à l'égard de la nutrition des larves, si nous en jugeons d'après l'examen microscopique de l'eau des cristallisoirs : l'Euglène y reste peu à l'état flagellé et montre une tendance à se développer sous sa forme palmelloïde sur les parois des vases, le Chilomonas pullule au contraire au sein même du milieu et par là même est susceptible d'être plus facilement absorbé par les larves.

Un autre fait nous montre la multiplicité des facteurs qui interviennent dans ces élevages et qu'il est difficile d'éliminer dans une étude méthodique. L'humus apporté avec les racines joue lui-même un rôle important et nous avons constaté (cristallisoir 5) qu'à lui

seul, dans une eau ensemencée d'Euglènes, il ne tardait pas à se recouvrir d'un dépôt d'algues assez abondant pour permettre le développement des larves. Il est vraisemblable que cette terre n'agit pas seulement par l'apport de ses Bactéries, ses Ciliés et ses algues propres (par exemple un *Phacus*, des algues filamenteuses et des Diatomées dans le cristallisoir 6) mais encore favorise le développement des bactéries et des algues (Foyn, Pringsheim) (1). A. Lwoff (2) a montré récemment avec *Polytomella agilis* en culture pure que l'action de l'extrait de terre est elle-même complexe; il permet non seulement par son apport azoté la culture de ce flagellé dans des milieux privés d'azote, mais encore le rend susceptible par le ou les facteurs de croissance qu'il renferme, d'utiliser, dans les milieux contenant des sels d'ammonium ou de l'asparagine, des substances azotées qu'il était incapable d'assimiler seul.

Quoi qu'il en soit, il nous a paru intéressant de faire connaître cette association biocœnotique d'une plante fixatrice d'azote et de flagellés constituant un plankton éminemment favorable au développement et à l'élevage expérimental des Anophèles (3).

(1) Voir la référence suivante.

(2) A. Lwoff. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXIX, p. 971.

(3) Depuis la réalisation de ces premiers essais, nous avons appliqué cette technique à d'autres races d'*A. maculipennis* avec les mêmes conditions de succès.

RECTIFICATION DU TEXTE

Communication de Mme Delanoë, vol. XXIX, n° 6, 10 juin 1936, p. 643, 3e alinéa : lire : les groupes de médicaments utilisés se répartissent comme suit : *Pour adultes*, formules I, III, IV, V, VI, VII, VIII et *pour enfants*, formule II seulement.

Liste des échanges

Acta Leidensia.
American Journal of Tropical Medicine.
Anales de la Facultad de Medicina (Lima).
Animal Health Research State, Townsville (Australie).
Annales d'Hygiène et de Médecine coloniales.
Annals of Tropical Medicine and Parasitology.
Annali d'Igiene.
Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie.
Archives de l'Institut Pasteur de Tunis.
Archives de Médecine et de Pharmacie navales.
Archiv für Schiffs und Tropenhygiene.
Archivio Italiano di Scienze Mediche coloniali.
Archivos de Hygiene e Pathologia exoticas (Lisbonne).
Arquivos do Instituto Bacteriologico Camera Pestana.
Bibliotheek Dienst. der Volksgezondheid (Java).
Bulletins de l'Académie de Médecine.
Bulletin Agricole du Congo Belge.
Bulletin de la Société de médecine turque.
Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine.
The Calcutta Medical Journal.
Chief Quarantine Officer General, Brisbane (Australie).
Concilium Bibliographicum (Zurich).
Geneeskundig Laboratorium.
Geneeskundig Tijdschrift voor Nederlandsch-Indie.
Indian Journal of Medical Research.
Inspection Générale de l'Agriculture, des Forêts et de l'Elevage (Hanoï).
Institut Français Ernest Denis (Prague).
Journal of Helminthology.
Journal of the Royal Army Medical Corps.
Journal of Tropical Medicine and Hygiene.
Magasin de Parasitologie de l'Institut Zoologique de l'Académie des Sciences (Russie).
Malariologia.
Medical Journal of the Siamese red cross.

Medicina de Los Paises Calidos.
Memorias do Instituto Oswaldo Cruz.
Pediatria.
The Philippine Journal of Science.
Publications du Gouvernement de la Nouvelle-Galles du Sud.
Revista del Instituto Bacteriologico (Buenos-Aires).
Revista de Veterinaria e Zootechnia (Rio de Janeiro).
Revista Zootecnica (Buenos-Aires).
Review of Applied Entomology.
Rivista di Malariologia.
Sociedad Rural Argentina (Buenos-Aires).
Société Internationale de Microbiologie (Milan).
Studies of the Rockefeller Foundation.
Transactions of the Society of Tropical Medicine and Hygiene.
Tropical Diseases Bulletin.

Le Gérant : G. MASSON

LAVAL. — IMPRIMERIE BARNÉOUD